

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

203^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

NAJEAN Yves

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 19 Janvier 1931 à EPINAL (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE
DE DIVERSES INSUFFISANCES DE L'ERYTHROPOIESE

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

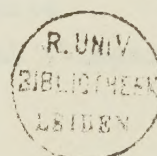
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : NAJEAN

Prénom : : Yves

Date de soutenance :

N° d'ordre



1

NAJEAN Yves
Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoïèse.
Paris Dact. In 4° 157 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

NAJEAN Yves
Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoïèse
Paris Dact. In 4° 157 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3.

NAJEAN Yves
Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoïèse.
Paris Dact. In 4° 157 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

NAJEAN Yves
Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoïèse.
Paris Dact. In 4° 157 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

NAJEAN Yves

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 19 Janvier 1931 à EPINAL (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE
DE DIVERSES INSUFFISANCES DE L'ERYTHROPOIESE

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaumin (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
Beaujon	QUÉNU (J.)
Cochin	MÉNÉGAUX (G.)
Hôtel-Dieu	MOULONGUET (P.)
Salpêtrière	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
Bichat	MOREAU (R.)
Broussais	BARIÉTY (M.)
Cochin	DEBRAY (C.)
Hôtel-Dieu	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	BOULIN (R.)
Clinique médicale propédeutique	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	VARANGOT (J.)
Baudelocque	LANTUEJOUL (P.)
Port-Royal	RENARD (G.)
Tarnier	AUBIN (A.)
Clinique ophtalmologique	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie Sociale	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	LELONG (M.)
Clinique psychiatrique infantile	COSTE (F.)
Clinique de puériculture	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique stomatologique	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	DJOURNO (A.)
Clinique urologique	GIROUD (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	SOULIÉ (P.)
Embryologie	VERNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	TURPIN (R.)
Histologie	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	PIÉDELIEVRE (R.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Médecine du Travail	COUVELAIRE (R.)
Parasitologie	LAVIER (G.)
Pathologie chirurgicale	LENÈGRE (J.)
Pathologie exotique	MERKLEN (F.)
Pathologie expérimentale et comparée	DECOURT (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	GARCIN (J.)
Pathologie médicale	CHEYMOL (G.)
Pathologie et thérapeutique générales	BINET (L.)
Pharmacologie et matière médicale	DOGNON (A.)
Physiologie	DESGREZ (H.)
Physique médicale	PATEL (J.)
Radiologie médicale	BROUET (G.)
Tec nique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.		MM.	
Anatomie	EFLMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (G.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.) CAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (G.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.) N... N...
Anatomie pathologique . . .	N... N...	Pathologie expérimentale . .	LÖPER (J.) MAURICE (P.) HAGUENAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHÉ (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Anesthésiologie	HAUDROY (P.), pr. s. ch. (dét.) NÉVOT (A.), pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LOZZICCOXACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.) LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N... N... BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Bactériologie	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (G.) BOURLIÈRE (F.)	Pédiatrie	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N... N... BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Biochimie médicale	N... N... TUCHMAN-DUPLES (M.) N... N... COUJARD (R.), pr. s. ch. N... N...	Pharmacologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Biologie médicale	CORNET (A.)	Physiologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Carcinologie	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.	Physique médicale	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Dermato-Syphiligraphie . . .	BASTIN (R.) DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY (G.) DAVID (M.) LHERMITTE (F.)	Pneumo-Phtisiologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Electro-Radiologie	GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)	Psychiatrie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Embryologie	BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.) JUDET (R.) AUBRY (M.) MADURO (R.)	Psychiatrie infantile	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Hématologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.) RUDLER (J.), pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.)	Rhumatologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Histologie		Stomatologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Hydrologie		Thérapeutique	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Hygiène		Urologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Maladies infectieuses			
Médecine légale			
Médecine du travail			
Neuro-chirurgie			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmologie			
Orthopédie			
Oto-rhino-laryngologie			
Parasitologie			
Pathologie chirurgicale			

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)	Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) KOURILSKY (R.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)	Clinique ophtalmologique . . .	OFFRET (G.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)		
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

L'arrêté en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A

Monsieur le Professeur Jean Bernard

Médecin de l' Hôpital Saint Louis

C'est de lui que nous avons tenu ce sujet de thèse. Il nous a guidé au long de ce travail et nous a fourni les moyens de le réaliser. De ses conseils et de son accueil nous le remercions très sincèrement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550421_0009

A Monsieur le Professeur agrégé G. Mathé, Monsieur le Docteur R. Ruvidic,
Mademoiselle F. Mariolle

dont les conseils ou l'aide matérielle nous ont été précieux dans la
partie expérimentale de cette thèse.

A Monsieur le Docteur M. Boiron, Monsieur le Docteur L. Meeus-Bith,
Mademoiselle L. Perandeau.

à l'amitié et à l'aide desquels nous devons d'avoir pu explorer clinique-
ment l'érythropoïèse par les techniques isotopiques.

A Messieurs les Professeurs agrégés M. Tubiana et F. Grémy qui nous ont
guidé dans l'interprétation mathématique des résultats obtenus.

Au personnel du Laboratoire de recherche de l'association Claude Bernard à
l'Hôpital Hérold, du laboratoire des isotopes de l'Institut Gustave Roussy,
du laboratoire des isotopes de l'Hôpital Saint Louis.

A nos maîtres dans les Hôpitaux

Externat

- 1950 Monsieur le Docteur R. ISRAEL
Monsieur le Professeur agrégé A. AMELINE
1951 Monsieur le Professeur L. de GENNES
Monsieur le Docteur M. MORIN
1952 Monsieur le Professeur agrégé D. MAHOUDÉAU
Monsieur le Professeur P. SOULIÉ

Internat

- 1954 Monsieur le Professeur M. DEPARIS
1955 Monsieur le Docteur M. MORIN
Monsieur le Docteur A. LAMBLING
1956 Monsieur le Professeur agrégé R. JOSEPH
1957 Monsieur le Professeur Jean BERNARD
Monsieur le Professeur A. LEMAIRE
1958 Monsieur le Professeur P. SOULIÉ

A Messieurs les Professeurs agrégés Y. Bouvrain, J. Debray, et E. Housset

A Messieurs les Docteurs S. Bonfils, J. Canivet, P. Chiche, B. Dreyfus,
J. di Mattéo, R. Tricot, médecins des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs J.J. Bernier, J. Carlotti, F. Chavelet, P. Corone,
M. Degeorges, J. Graveleau, F. Joly, J. Job, J. Lafon, M. Ribière,
P. Sarrazin, M. Seligmann, P. Vernant, médecins -assistants

A Messieurs les Docteurs M. Ferrand et H. Roumagnac, médecins des
Hôpitaux militaires.

A mes collègues dans l' Internat.

Toute anémie est la conséquence d'une insuffisance médullaire, que celle-ci soit seule en cause (insuffisance médullaire absolue), ou qu'elle ne soit qu'un complément d'une érythrodestruction excessive par hémolyse ou par hémorragie (insuffisance médullaire relative). Il paraît très important de préciser aussi exactement que possible les caractères de l'insuffisance médullaire relative ou absolue (étude quantitative de l'insuffisance médullaire), existence de troubles qualitatifs au niveau de la moelle.

La partie expérimentale de ce travail a cherché quels mécanismes possibles d'insuffisance médullaire - en dehors des mécanismes connus (radiations et toxiques, infiltration par des cellules malignes ou de la fibrose ~~carences~~ d'éléments essentiels) - pouvaient être évoqués en clinique humaine. Nous avons ainsi cherché à reproduire une hypoplasie médullaire par épuisement progressif de la moelle, par sidération, enfin par action immunologique sur les érythroblastes. Ce dernier mécanisme semblait d'une grande importance pour expliquer des anémies hémolytiques humaines dues à des anticorps.

Divers tests ont été proposés chez l'homme pour explorer le fonctionnement érythropoïétique, et notamment des épreuves utilisant les isotopes radio-actifs du fer et du chrome. Nous avons cherché à établir les formules qui permettent de chiffrer l'érythropoïèse à partir de la détermination du taux de destruction quotidien des hématies marquées par le radio-chrome. Nous avons d'autre part cherché à préciser la valeur du test au fer radio-actif dans l'exploration de l'érythropoïèse; c'est ainsi que l'hypothèse de l'existence d'un pool labile du fer, intermédiaire entre le pool plasmatique directement accessible et le pool médullaire, a été étudiée sur le plan mathématique et expérimental.

Les tests usuels et les tests utilisant les isotopes radio-actifs ont été utilisés dans divers cas d'insuffisance médullaire. Ils nous ont permis d'étudier celle-ci sur les plans quantitatif et qualitatif dans les anémies hémolytiques, les anémies génotypiques, les pancytopenies idiopathiques chroniques. Les données fournies chez ces malades ont été dans certains cas un guide pour le choix de la thérapeutique.

ETUDE

EXPERIMENTALE

I - BUTS DE L'ETUDE EXPERIMENTALE et

METHODES UTILISEES

Il est possible de créer une insuffisance médullaire expérimentale par divers procédés. Nous avons cherché à étudier les phénomènes expérimentaux éventuels suivants : action sur les érythroblastes d'un sérum anti-moëlle immun, action sur les érythroblastes d'un sérum anti-érythrocytaire immun, possibilité d'une insuffisance médullaire par déplétion sanguine brutale (inhibition médullaire) ou chronique (épuisement médullaire). Ces mécanismes expérimentaux pouvant expliquer certaines manifestations cliniques : érythroblastopénie aigüe ou insuffisance médullaire relative prolongée au cours des anémies hémolytiques, insuffisance médullaire parfois constatée au décours d'une hémolyse néonatale par conflit foeto maternel, anémies hypoplastiques microcytaires ferriprives.

Nous avons utilisé, au cours des deux années de cette expérimentation, des rats Wistar femelles de même stock, soumis aux mêmes conditions de vie et d'alimentation. Les numérations ont été faites à la cellule de Thoma, le prélèvement étant pratiqué sous anesthésie à l'éther pour chacun d'eux. Les 1.200 cellules environ de cette étude ont été comptées avec une erreur standard inférieure à 5 %. Les réticulocytes ont été comptés sur lame après coloration du sang frais par le bleu de Unna. Les 2.600 lames environ de cette étude ont été examinées de telle façon que l'erreur standard soit inférieure à 10 %. Les résultats sont donc techniquement comparables tout au long de ce travail.

Les examens histologiques de la moëlle ont été faits par frottis de moëlle fémorale après sacrifice de l'animal. La richesse érythroblastique des frottis de rats normaux, la considérable densité de ces frottis en rendent la lecture sujette à caution et nous ne tenons pas état dans ce travail des résultats obtenus par ces examens.

Nous avons également étudié l'hématopoïèse par le test de l'incorporation globulaire du fer radio-actif. Nous avons utilisé une technique simple, voisine de celle de Maisin (217, 218, 219), de BAXTER (20) et de BELCHER (21). Les rats recevaient une injection sous-cutanée d'environ 0,5 micro-curie d'une solution de fer 59 à haut pouvoir spécifique : le sel de fer était dilué dans le milieu tamponné par de l'acide citrique et du citrate de soude à pH 4,5. L'injection sous-cutanée a été préférée à l'injection intra-veineuse, dont la rigueur absolue n'est jamais certaine, et à l'injection intra-péritonéale, qui peut être la cause d'erreurs si le fer est injecté dans un organe creux. Il a d'ailleurs été montré (21) que l'apparition du fer est retardée par rapport à celle observée après injection intra-veineuse, mais qu'elle est régulière dans son taux d'un animal normal à un autre. D'ailleurs le groupement serré de nos résultats chez les animaux témoins confirme ce fait.

Nous avons suivi la répartition du fer dans les globules, sur un échantillon de sang prélevé au sinus caverneux, au deuxième et au quatrième jour après l'injection de fer radio-actif. Les échantillons étaient comptés par un compteur à scintillation à cristal creux, d'abord au Centre des Isotopes de l'Institut Gustave Roussy, puis au Centre des Isotopes de l'Hôpital Saint Louis. Les résultats étaient exprimés en pourcentage de l'incorporation du fer injecté, appréciée d'après la radio-activité d'un échantillon prélevé le jour de l'injection. Aucune correction n'était faite pour l'hématocrite, les échantillons étant composés de sang total. Nous avons admis que le volume sanguin (chez ces animaux dont aucun n'était profondément anémique) était de 5 % du poids du corps, soit un peu plus des 4⁷,6 % trouvés avec le P 32 (21), un peu moins des 7 % trouvés avec le Cr 51 (28, 150).

* * * * *

II - ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE

RECHERCHE D'UNE IMMUNISATION SPECIFIQUEMENT

ANTI-ERYTHROBLASTIQUE

Cette expérimentation a été conduite avec l'espoir de préciser s'il était possible de réaliser chez un animal receveur des anticorps spécifiquement dirigés contre les cellules-mères de la moëlle.

1 - Matériel et Méthodes -

Deux lapins neufs ont reçu, deux fois par semaine, un cm^3 de moëlle fémorale de rat Wistar en suspension dans du sérum physiologique, et contenant environ 20.000 cellules nucléées par mm^3 . Après la quatrième injection, trois injections intra-musculaires ont été faites, aux mêmes doses, de la suspension d'hydroxyde d'alumine. Les lapins ont été sacrifiés au septième jour après la septième injection et leur sérum recueilli et mêlé avec de l'azothydrate de sodium à 10 % dans la proportion de 10 à 1 était conservé au réfrigérateur à $- 30^\circ$.

Deux autres lapins ont été immunisés par voie uniquement intra-musculaire, recevant sept injections au rythme d'une tous les quatre jours. Après un délai de trois semaines deux injections de rappel ont été faites. Les animaux ont été sacrifiés deux semaines plus tard. Les tests in vitro ont montré qu'il existait une immunisation anti-érythrocytaire avec agglutination à la dose de 1/64. Car contre nous n'avons pas pu mettre en évidence d'agglutination nette sur une suspension de moëlle, ce phénomène pouvant cependant avoir été masqué par l'agglutination des érythrocytes incomplètement éliminés lors de la centrifugation. Nous n'avons pas recherché la déviation du complément dans le mélange du sérum et la suspension érythroblastique.

Le sérum présumé anti-érythroblastique a été mis en contact d'érythrocytes murs de rats normaux lavés afin de faire disparaître l'iso-agglutinine anti-érythrocytaire ; trois contacts d'une demi heure à une heure, à l'étuve à 37°, avec les hématies, étaient suivis d'une centrifugation à 1.500 tours-minutes pendant cinq minutes qui suffisait à éliminer les agglutinats d'hématies. Dans toutes les expériences le sérum était en outre décomplémenté avant ces opérations afin d'éviter l'hémolyse des hématies mises en contact du sérum, une expérience préliminaire ayant montré l'effet nocif (convulsions, mort rapide) de l'injection intra-péritonéale du sérum mêlé à une quantité importante d'hémoglobine en suspension. Dans ces conditions tout effet agglutinant du sérum anti-érythroblastique sur les hématies avait disparu.

Le sérum ainsi préparé a été utilisé par voie exclusivement intra-péritonéale de la façon suivante : injection d'une dose unique dans le but de rechercher une anémie et une réticulopénie à la suite de cette injection ; injection de façon répétée (huit injections à la dose de deux par semaine), dans le même but ; injection unique associée soit à celle d'un sérum anti-érythrocytaire pur, soit à une saignée dans le but de rechercher s'il existait une inhibition de la réaction réticulocytaire secondaire à ces deux agressions. Chaque groupe en expérience contenait huit à dix rats Wistar de même souche (mais non de même portée) et du même poids ; dans les deux premiers cas les témoins ont été des animaux recevant du sérum de lapin normal par voie intra-péritonéale, dans les deux derniers cas des animaux recevant soit la même quantité de sérum hémolytique que les animaux en expérience, soit une saignée équivalente.

Pour chaque animal le chiffre des hématies et celui des réticulocytes était compté deux fois par semaine dans des conditions telles que l'erreur standard était inférieure à 10 %

2 - Résultats -

1 ère expérience

Les groupes d'animaux 1, 2, et 3, composés chacun de 10 animaux recevaient une dose unique intrapéritonéale de sérum dans les proportions respec-

tives de 3, 2 et 1. Les calculs de la déviation standard ont été faits pour chaque groupe d'animaux et pour le lot témoin. Ils montrent que pour tous les points il n'existe pas de différence statistiquement valable entre les lots d'animaux en expérience et le lot témoin.

On n'a donc pas la possibilité de conclure que, dans les conditions expérimentales employées, il existe une réticulopénie suivie de poussée réticulocytaire.

2^{ème} expérience

Elle a pour but de rechercher si le sérum utilisé, non susceptible d'entraîner une réticulopénie et une anémie franche, à quelque dose qu'il ait été employé, en était capable lorsqu'il était utilisé à doses élevées et répétées.

Cette expérience a été suivie sur deux lots de six animaux, le premier recevant quatre injections d'une dose moyenne du sérum (dose égale à celle du second lot de l'expérience n° 1), le second lot recevant huit injections de ce sérum. Les injections étaient faites deux fois par semaine. A la fin de l'épreuve un test au fer radio-actif a été fait selon les modalités précisées plus haut et les animaux sacrifiés pour examen histologique et anatomo-pathologique de la moëlle.

L'étude statistique des résultats obtenus montre qu'au dixième jour, après trois injections intrapéritonéales de sérum, l'anémie apparaissait dans les deux groupes d'animaux, mais qu'en même temps la réticulocytose s'élevait au triple de la valeur normale. Au fur et à mesure des injections cette poussée réticulocytaire s'apaisait en même temps que l'anémie se réparait.

Ces résultats sont confirmés par le test d'incorporation globulaire du fer marqué. Le pourcentage d'incorporation au deuxième jour était de $59 \pm 13 \%$, chez les animaux du premier lot, sacrifiés au 14^{ème} jour de l'épreuve. Le pourcentage d'incorporation au deuxième jour n'était que de $34 \pm 8 \%$, dans le second lot, alors que la poussée réticulocytaire avait cédé

au 28 ème jour de l'épreuve. L'incorporation du fer par un lot de rats-témoins était de 21 ± 4 %, au deuxième jour.

Enfin l'examen histologique et anatomo-pathologique de la moëlle n'a montré, dans les deux cas, que des réactions d'hyperplasie érythroblastique nette.

Nous avons interprété ces faits de la façon suivante. Il est probable que, bien que n'agglutinant pas les hématies in vitro, le sérum utilisé n'avait pas été totalement épuré de ses propriétés hémolytiques. L'injection répétée du sérum a permis une hémolyse qui s'est traduite à la fois par une anémie modérée et une hyperplasie compensatrice de la moëlle. Cet effet hémolytique s'est épuisé, dans le second groupe, après la quatrième injection, du fait de l'immunisation du rat contre les globulines injectées comme nous avons pu le prouver ultérieurement.

Cette expérience n'a donc pas pu montrer l'effet toxique du sérum présumé anti-érythroblastique sur la moëlle du rat, même on injections importantes et répétées, comme le suggérait NETTLESHIP (240).

3 ème expérience

Elle a eu pour but de rechercher si l'injection de sérum supposé anti-érythroblastique était capable d'empêcher la réticulocytose consécutive à une hémolyse et à une saignée.

Les résultats montrent que l'anémie, compte tenu de l'erreur standard, est la même dans chacun des lots et que la réaction réticulocytaire n'est inhibée, ni retardée.

3 - Discussion -

Peu d'essais expérimentaux ont été conduits en vue de rechercher un immun-sérum spécifiquement médullo-toxique.

FILLO (117), en 1936, préparant un sérum médullo-toxique pour le cobaye chez le lapin, ne montre guère que l'existence d'une anémie hémolytique. NETTLESHIP (240) extrait les protéines de la moëlle du cobaye après hémolyse par l'eau distillée ; l'immun-sérum est injecté par voie veineuse à des lapins, l'étude hématologique est très incomplète car l'anémie n'est pas chiffrée en fonction des doses injectées et la réticulocytose n'est pas évaluée. L'examen histologique de la moëlle indique cependant dans tous les cas une hyperplasie. BJORKLUND et HELLSTROM (40), en 1951, publient les résultats d'une immunisation, qu'ils décrivent difficile, du cheval contre la moëlle du rat. L'injection de ce sérum à dix animaux entraîne une anémie, et dans deux cas, une moëlle "relativement pauvre" avec des aspects anormaux des érythroblastes. Avec BENKO cependant (25) l'immunisation du chien contre la moëlle de lapin n'aboutit qu'à la création d'un immun-sérum dont les propriétés sont exclusivement hémolytiques, la moëlle montrant des figures d'érythro-phagocytose et une hyperplasie érythroblastique très nette. De même le sérum anti-médullaire préparé par CAJANO et MAUREA (64) paraît n'être qu'un sérum hémolytique.

Plus rigoureux est le travail de BRACCO (57) qui par centrifugations fractionnées isole les érythroblastes de la moëlle du rat et immunise le lapin par voie veineuse. Il utilise ce sérum par voie veineuse. Il utilise ce sérum par voie intra-péritonéale et note une anémie avec augmentation de la réticulocytose. La moëlle est riche, mais avec augmentation des érythroblastes basophiles aux dépens des éléments plus âgés. KUMAR (198) utilise la moëlle lyophilisée de cobaye pour immuniser le lapin. Le sérum ainsi obtenu entraînait une anémie avec augmentation des réticulocytes, hyperplasie de la moëlle et augmentation du nombre des érythroblastes immatures avec mitoses fréquentes.

Ces expériences, bien que très fragmentaires pour la plupart, sont donc en complet accord avec nos propres constatations. Dans les circonstances expérimentales utilisées, il ne paraît donc pas - malgré les commentaires de certains auteurs - avoir été réalisé d'immunisation dirigée spécifiquement contre les érythroblastes. BJORKLUND d'ailleurs, par la méthode de diffusion sur gélose, ne trouvait dans son immun-sérum aucun constituant antigénique spécifique de la moëlle (39).

Les seuls faits qui pourraient, éventuellement, être retenus en faveur de l'effet médullo-toxique du sérum immun sont la constatation d'anomalies cytologiques au niveau des érythroblastes des animaux en expérience. En réalité la moëlle du rat est d'une telle densité, elle est chez les témoins tellement riche en érythroblastes jeunes, qu'il est extrêmement difficile d'établir un compte soigneux de cette lignée, et plus encore d'y découvrir des anomalies morphologiques. On peut d'ailleurs légitimement penser que de telles anomalies, chez des animaux recevant une forte dose d'un sérum érythrocyto-lytique, peuvent être expliquées par la seule action de ce sérum, comme nous tenterons de le démontrer plus loin.

Il semble donc qu'actuellement on puisse affirmer qu'il n'a pas été possible, par les moyens utilisés, d'obtenir une agglutinine spécifique contre les érythroblastes, distincte de l'hétéro-agglutinine anti-érythrocytaire.

III - ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE EXPERIMENTALE

RECHERCHE D'UNE ACTION ANTI - ERYTHROBLASTIQUE D' UN

SERUM ANTI - ERYTHROCYTAIRE

Des constatations cliniques et expérimentales fragmentaires nous ont conduit à rechercher s'il existait, de façon systématique, une atteinte érythroblastique par un sérum - immun spécifiquement dirigé contre les érythrocytes.

1 - Matériel et Méthodes -

4 lapins ont été immunisés contre des globules rouges lavés de rats normaux, les uns par voie intra-veineuse, les autres par voie intra-musculaire, selon un protocole semblable à celui qui est exprimé précédemment. Le sérum des animaux sacrifiés a été conservé, en présence d'azothydrate de sodium à 1 %, au réfrigérateur à -30° .

Les tests in vitro ont montré qu'il existait une agglutinine active, dans le premier cas à 1/1.000, dans le second cas à 1/128. Faute de pouvoir obtenir, par centrifugation fractionnée, une suspension pure d'érythroblastos, nous n'avons pas pu tester l'action de ce sérum sur les cellules médullaires in vitro avec une rigueur suffisante pour en faire état.

Les rats utilisés pour l'expérimentation étaient des rats Wistar de même souche. L'injection du sérum était faite par voie intrapéritonéale en tenant compte du poids pour le calcul de la dose à injecter. Nous avons apprécié chez nos animaux le degré de l'anémie et le chiffre de la réticulo-cytose absolue, comptés chaque jour, l'incorporation globulaire du fer radio-actif, enfin l'état histologique de la moëlle.

2 - Résultats -

Les résultats ont été exprimés par comparaison avec ceux obtenus chez un groupe d'animaux saignés de telle façon qu'ils aient une anémie

semblable à celle provoquée par le sérum hémolytique. Dans un premier groupe, les animaux étaient saignés de 0,75 cm³ / 100 g : le taux des hématies passait de 8 millions / mm³ au départ à 6 millions / mm³ au 2^{ème} jour : leur réticulocytose était de 200.000 / mm³ au départ, de 350.000 après 24 heures, de 450.000 au 2^{ème} jour, de 700.000 au 3^{ème} jour. Pour une anémie semblable provoquée par un sérum immun, la réticulocytose était respectivement de 230.000, 120.000, 200.000 et 850.000. Un second groupe d'animaux subissait une saignée massive faisant passer le chiffre des hématies de 8 millions/mm³ à 2.500.000 /mm³ à la 24^{ème} heure. La réticulocytose était de 200.000/mm³ au départ, de 350.000 après 24 heures, de 700.000 au 2^{ème} jour, de 1.700.000 au 3^{ème} jour. Pour une hémolyse par sérum immun entraînant la même anémie. La réticulocytose était respectivement de 250.000, 100.000, 120.000 et 600.000 (tableaux 1 et 2)

Tableau 1

	avant injection	après 24 h.	après 48 h.	après 3 j.	après 4 j.
<u>Hématies</u> (en millions/mm ³)	8,2	6,8	6,2	6,5	7
<u>Saignée</u> (0,75 ml/100g)					
<u>Sérum hémolytique</u>	7,9	6,4	5,8	5,4	5,9
<u>Réticulocytes</u> (milliers/mm ³)					
<u>Saignée</u> (0,75 ml/100g)	200	340	480	700	700
<u>Sérum hémolytique</u>	230	120	200	850	1.600

Réticulopénie temporaire après injection de sérum érythrocytolitique au rat.

Tableau 2

	avant injection	après 24 h	après 48 h.	après 3 j.	après 4 j.
<u>Hématies</u> (millions/ mm ³)					
<u>Saignée</u> (2cc/ 100 g)	8	2,6	2,8	3,6	3,9
<u>Sérum hémolytique</u>	8,3	4	1,8	1,8	3,1
<u>Réticulocytes</u> (millions / mm ³)					
<u>Saignée</u> (2 cc/ 100 g)	200	360	700	1.700	2.300
<u>Sérum hémolytique</u>	250	90	120	560	2.300

Réticulopénie temporaire après injection de sérum érythrocytolitique au rat.

Ces résultats moyens sont statistiquement valables. Ils sont confirmés par l'étude de l'anémie qui, chez les sujets recevant un sérum hémolytique, ne se répare qu'à partir du 4^{ème} jour. De même l'incorporation du fer radio-actif à la 36^{ème} heure est nettement plus faible (15 % au lieu de 45 %) chez les animaux recevant un sérum hémolytique que chez les animaux saignés ; cette différence est beaucoup moins nette au 3^{ème} jour (incorporation de 50 % au lieu de 60 %).

Par contre l'examen histologique de la moëlle n'a pas montré une différence significative de l'érythroblastose chez les rats rendus anémiques par saignée et par injection de sérum hémolytique. L'érythroblastose était de 32 %, ⁺ 9, quatre heures après l'injection de sérum hémolytique, de 38 %, ⁺ 11, vingt-quatre heures après. Les chiffres des témoins étaient

respectivement de 40 et 43 %. Nous rappellerons cependant à ce sujet les difficultés de lecture des frottis de la moëlle du rat, déjà évoquées, et qui ôtent à notre avis toute valeur à cette objection.

Nous avons, dans une expérience complémentaire, cherché à déterminer si la réticulopénie relative était précoce après l'injection du sérum. Nous avons comparé les chiffres de la réticulocytose après injection d'une quantité égale de sérum de lapin normal. Les résultats montrent que la réticulopénie en valeur relative est un phénomène précoce présent dès les premières heures après injection de sérum hémolytique. La réticulocytose passe de 2,5 % au départ à 1,7 % à la 3^{ème} heure.

3 - Discussion -

Ces expériences prouvent qu'il existe un retentissement sur la production médullaire de l'injection d'un sérum hémolytique. Ces faits peuvent être confrontés avec des données cliniques et expérimentales qui plaident dans le même sens.

Au point de vue clinique, il a été montré au cours des hémolyses l'existence d'une insuffisance médullaire, soit relative, soit absolue, durant quelques jours, et s'accompagnant d'une érythroblastopénie avec troubles de maturation des érythroblastes les plus jeunes. Nous étudierons, sur le plan clinique et physiopathologique ces deux ordres de phénomènes qui paraissent expliqués, au moins autant que par l'hypersplénisme invoqué par DAMESHEK, par le phénomène expérimentalement démontré dans ce travail.

Divers documents expérimentaux fournis par la littérature s'accordent avec nos conclusions. Dans deux travaux de DAVIDSOHN (91) on peut remarquer sur les courbes obtenues une absence de réponse réticulocytaire jusqu'au troisième jour après l'injection intra-veineuse au lapin d'une dose importante de sérum-immun de cobaye ; cette réticulopénie contraste cependant avec une hyperplasie de la moëlle. Ce fait est également signalé dans les expériences de GAFFNEY (124), quelle que soit la dose utilisée de sérum hémolytique. Par ailleurs SACHETTI et DIANA (274) indiquent que l'adjonction de sérum de sujets porteurs d'anémie hémolytique auto-immune à une culture de moëlle normale entraîne une lyse des érythrocytes et des

érythroblastes, et un trouble de la maturation de ceux-ci.

En fait les seuls travaux expérimentaux spécifiquement dirigés sur ce sujet sont ceux de LINKE (208) et de WAGNER (316). Le premier note, après injection d'une quantité non précisée de sérum hémolytique au rat, une réticulopénie importante dans les heures qui suivent l'injection, chez un tiers des animaux en expérience. L'expérience de WAGNER, qui utilise du sérum hémolytique de lapin chez le rat, montre au contraire une brève poussée réticulocytaire initiale, suivie d'une réticulopénie d'autant plus prolongée que la dose de sérum hémolytique est élevée. Ces deux auteurs n'ont cependant présenté ni chiffres, ni témoins rendus anémiques par saignée.

Diverses hypothèses pourraient être soutenues pour expliquer le mécanisme des érythroblastopénies au cours des maladies hémolytiques acquises.

Il peut exister une destruction élective des cellules réticulées par l'anticorps. Il est en effet certain que les réticulocytes sont touchés, comme les globules rouges, par l'anticorps et qu'ils prennent sur les lames un aspect sphérocytaire. Ce fait a été confirmé expérimentalement par JANDL (181) sur des réticulocytes marqués et sensibilisés par des iso-anticorps. Aucun argument, à notre connaissance, ne permet d'étayer la supposition d'une atteinte élective de ces cellules.

Il serait possible d'admettre que l'hypoxie due à l'anémie entraîne une inhibition de l'érythropoïèse (83). Cette supposition est formellement contredite par l'existence d'une réticulocytose élevée et rapide après anémie hémorragique.

Il en est de même de l'hypothèse de l'épuisement soulevée par MOESCHLIN (234). De plus l'apparition d'emblée de la réticulopénie, chez un animal dont la moelle est aussi riche que celle du rat, est un argument supplémentaire pour exclure cette hypothèse.

On a également proposé (86) un effet inhibant de la splénomégalie des anémies hémolytiques sur la production médullaire. Mais la réticulopénie

est très précoce dès les premières heures de l'hémolyse expérimentale. Par ailleurs (316) la splénectomie n'empêche pas le phénomène.

Il a été supposé (83) qu'un asynchronisme de maturation nucléo-plasmatique pouvait se produire, que les globules perdaient précocement leur réticulum, et que les éléments délivrés dans la circulation n'étaient donc pas des réticulocytes. Cette hypothèse aurait pu cadrer avec la constatation d'hématies nucléées sur des lames d'animaux par ailleurs réticulopéniques. Elle est, à notre sens, infirmée par la faible incorporation globulaire du fer radio-actif chez ces animaux.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'un trouble de maturation induit dans la moëlle par le sérum érythrocyto-lytique. L'action inhibitrice du sérum jouerait pendant toute la durée de la maladie hémolytique. Nous nous proposons de confirmer cette hypothèse par l'usage de l'incorporation du fer marqué dans l'hémoglobine, couplée avec la synthèse du C 14 dans les porphyrines, dans les érythroblastes en survie et en présence de sérum hémolytique (201, 220, 276, 306).

Nous n'avons cependant jamais observé d'érythroblastopénie médullaire quelles que soient les doses et il est donc difficile de dire si l'action d'un anticorps hémolytique peut être telle qu'elle entraîne, non seulement un trouble de la maturation, mais également une aplasie de l'érythropoïèse, comme il a été suggéré (128). En fait la maladie aigüe réalisée diffère de celle réalisée en pathologie immuno-hématologique et il n'est pas impossible qu'une action prolongée soit susceptible d'entraîner un trouble plus profond. Nous exposerons ultérieurement pour quelles raisons il est impossible de répondre à cette question à l'aide d'un immun-sérum injecté de façon répétée.

La démonstration de l'action sur les cellules même de la moëlle d'un sérum immun dirigé contre les cellules mûres n'est pas en désaccord avec les notions immunologiques classiques. Il a été en effet montré qu'il n'existe pas de spécificité rigoureuse de sérum dirigé contre un organe déterminé (40), que les érythrocytes peuvent être touchés par des sérums immuns dirigés contre d'autres lignées (18, 241, 336), que le sérum hémolytique

pouvait être toxique contre d'autres organes (90, 182).

Par ailleurs cette démonstration est importante si elle se vérifie en ce qui concerne les anticorps antiplaquettaires, comme il a été supposé (194) et antileucocytaires. En ce qui concerne ces derniers, des faits expérimentaux fragmentaires, portant sur l'étude de la moëlle après injection d'un sérum antileucocytaire (64, 97, 183, 276), tendraient à faire admettre une pathogénie semblable plutôt que celle de l'épuisement médullaire soutenue par MOESCHLIN (233, 234).

IV - ETUDE DE LA REACTION MEDULLAIRE A UNE ANEMIE IMPORTANTE

IMPORTANCE ET VITESSE D'APPARITION DE L'HYPERPLASIE COMPENSATRICE SELON

L'INTENSITE DE L'ANEMIE

Le problème peut se poser de savoir si certaines érythroblastopénies peuvent apparaître comme conséquence de l'intensité de l'anémie, soit du fait de l'hypoxie ainsi causée (83), soit du fait de l'intensité du travail brutalement imposé à la moelle. On constaterait dans de tels cas une réticulocytose et une érythroblastose sanguines initiales, liées à la décharge du "pool" de réserve médullaire, dont l'existence a été démontrée pour les trois séries (78, 81, 167, 171), suivies d'une réticulopénie sanguine et d'une érythroblastopénie médullaire.

Les expériences que nous avons conduites à ce sujet nous paraissent pouvoir permettre d'éliminer ce phénomène, au moins en ce qui concerne la lignée érythrocytaire.

1 - Matériel et méthodes -

Deux lots de rats de poids égal ont subi une saignée, les uns de $0,75 \text{ cm}^3 / 100 \text{ g.}$, correspondant à 15 % de la masse sanguine grossièrement appréciée à 5 % du poids du corps, les autres de $2 \text{ cm}^3 / 100 \text{ g.}$, correspondant à 40 % de la masse sanguine. On a comparé dans ces deux lots la vitesse d'apparition et le degré de la réticulocytose.

Deux autres lots ont subi l'injection intra-péritonéale de sérum hémolytique de lapin, à des doses variant dans la proportion de 1 à 3. La courbe de la réticulocytose quotidienne a été également dressée dans ces deux lots de rats.

2 - Résultats -

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence nette dans la vitesse d'apparition de la réticulocytose dans chacun des deux lots comparés deux à deux. La seule différence nette est le retard de la poussée réticulocytaire dans les deux lots ayant reçu un sérum hémolytique. Elle

peut être expliquée, on l'a vu, par l'action sur la moëlle du sérum anti-érythrocytaire injecté à doses élevées, sans qu'il soit besoin de faire intervenir la "sidération médullaire" à titre d'explication.

Par ailleurs l'examen histologique de la moëlle a montré qu'il n'existait pas d'hypoplasie érythrocytaire, dans les heures suivant l'injection d'une dose massive de sérum hémolytique ou une saignée massive.

3 - Discussion -

Cette expérimentation tend à faire nier l'existence d'une sidération médullaire. Ce terme créé, et rejeté (234) pour expliquer l'atteinte médullaire des cytopénies par anticorps, ne peut être retenu dans ces cas, malgré la réticulopénie observée dans les premiers jours de la cytopénie. En effet la comparaison avec les anémies hémorragiques montre que ce phénomène est propre aux affections immunologiques et n'existe pas au cours de l'anémie par saignée. Au décours des saignées importantes la réaction réticulocytaire est aussi, et même plus rapide, qu'au décours des saignées modérées. Nous n'avons pas par ailleurs connaissance de faits qui, chez l'homme, au décours d'hémorragies massives (hémorragies d'ulcères, grossesses extra-utérines) fassent songer à un tel phénomène.

Il nous semble donc que la sidération médullaire au cours des anémies graves n'existe pas, au moins en tant que phénomène expérimental.

V - TENTATIVE DE PRODUCTION D'UNE INSUFFISANCE MEDULLAIRE PAR EPUISEMENT

REACTION HYPERPLASIQUE DE LA MOELLE A DES ANEMIES INTENSES REPETEES

Bien que le phénomène d'épuisement médullaire ne cadre pas avec l'hyperplasie progressive observée cliniquement au cours des hémorragies ou des hémolyses prolongées, le terme créé par MOESCHLIN (234) pour expliquer l'atteinte médullaire observée dans certaines leucopénies immunologiques a été repris par maints auteurs. L'expérimentation que nous avons conduite a eu pour but de confirmer ou d'infirmer cette notion.

1 - Matériel et méthodes -

Quatre lots de seize rats ont été utilisés, dans chacun desquels dix animaux au moins survivaient à la fin de l'expérimentation.

Le premier lot recevait une injection de sérum hémolytique telle qu'elle entraînait une anémie à 5 millions d'hématies. Le second lot était régulièrement saigné d'une quantité de 2 cm^3 pour un poids de 300 g. (soit près de 15 % de sa masse circulante). Le troisième lot recevait, après la saignée, une injection intrapéritonéale de 2 cm^3 de sang lyophilisé, dans le but d'éviter la cause d'erreur qu'aurait pu représenter la carence éventuelle, notamment en fer, secondaire à la perte réitérée d'une quantité importante de matériel globulaire. Le quatrième lot recevait, par voie intra-veineuse, le lendemain de la saignée, le sang qui lui avait été retiré, conservé pendant ce laps de temps au réfrigérateur à $+ 4^{\circ}$.

L'animal subissait chaque agression quinze jours après la précédente. Ce délai en effet paraissait indispensable pour voir revenir, après la première agression, le chiffre des réticulocytes et celui des hématies au taux normal. Les animaux subissaient neuf agressions successives, l'expérience durant au total cinq mois. Pendant tout ce délai, la réticulocytose était comptée deux fois par semaine et le chiffre des hématies une fois par quinzaine, juste avant la saignée ou l'injection du sérum hémolytique. A la fin de l'expérience, les animaux subissaient un test d'incorporation globulaire du

fer radio-actif, selon les modalités déjà exposées : les résultats, exprimés en pourcentage d'incorporation de la quantité totale de fer injecté, étaient comparés aux résultats de l'incorporation chez des animaux normaux témoins, chez des animaux saignés une seule fois quinze jours plus tôt, chez des animaux ayant reçu une égale quantité de sérum hémolytique quinze jours plus tôt, chez des animaux ayant reçu une dose de 400 r. in toto quatre jours avant l'injection du fer. Enfin les rats étaient sacrifiés en vue d'examen histologique de la moëlle.

2 - Résultats -

Les courbes que nous avons dressées montrent les phénomènes suivants.

Le premier lot et le quatrième lot d'animaux montraient une baisse progressive de l'intensité de la poussée réticulocytaire suivant chaque injection de sérum hémolytique. Il n'apparaissait cependant aucune anémie.

Le second lot voyait baisser de façon modérée l'intensité de la réaction réticulocytaire consécutive à chaque saignée. Il apparaissait par ailleurs une anémie modérée ($7.800.000 / \text{mm}^3$ au lieu de $9.100.000$ au 135^e jour) avec hypochromie nette.

Le troisième lot ne montrait, ni baisse de la réaction réticulocytaire, ni anémie tout au long des 4 mois de cette épreuve.

Les résultats de l'incorporation du fer 59 sont exprimés dans le tableau ci-joint, en pourcentage de la quantité de radioactivité injectée. Nous avons calculé pour chacun de ces lots la déviation standard.

L o t	Incorporation au 2è. jour	Incorporation au 4è. jour
Témoins	21 $\pm$ 3	33 $\pm$ 4
Après irradiation X (400 r in toto)	4,5 $\pm$ 2	27 $\pm$ 5
Animaux ayant subi une seule hémolyse 18 j. auparavant	44 $\pm$ 7	59 $\pm$ 9
Animaux ayant subi une seule saignée 18 j. auparavant	31 $\pm$ 3	39 $\pm$ 4
Animaux recevant à 9 reprises un sérum hémolytique, la dernière 18 j auparavant	29 $\pm$ 3	37 $\pm$ 3
Animaux saignés à 9 reprises, la dernière 18 j. auparavant	19 $\pm$ 3	25 $\pm$ 5
Animaux saignés et recevant du sang lyophilisé.	39 $\pm$ 7	51 $\pm$ 9
Animaux saignés et recevant du sang conservé	21 $\pm$ 4	27 $\pm$ 2

Tableau 3 - Incorporation du fer radioactif, exprimé en pourcentage de la radioactivité totale injectée.

Les résultats peuvent se schématiser de la façon suivante. Les rats ayant subi l'injection répétée d'un sérum hémolytique voient décroître leur réticulocytose et en même temps se réparer l'anémie initiale. Leur moëlle reste cependant, en fin d'épreuve, très modérément hyperplasique, beaucoup moins cependant que celle de rats ayant subi une seule épreuve semblable. Les rats ayant subi des saignées répétées gardent au long de l'épreuve une réticulocytose égale, mais il apparait une anémie discrète, hypochrome ;

l'incorporation du fer radioactif est plus faible, mais modérément, que celle des témoins n'ayant été saignés qu'une seule fois. Les rats ayant été saignés et recevant le matériel lyophilisé n'ont aucune anémie, leur réticulocytose est la même, d'une épreuve à l'autre, l'incorporation du fer globulaire est plus élevée que chez ceux seulement saignés, avec cependant un écart-type de distribution élevé. Quant à ceux recevant, vingt-quatre heures après la saignée, le sang conservé, leur réaction réticulocytaire post-hémorragique disparaît rapidement, ils n'ont aucune anémie, et leur incorporation du fer radio-actif est celle des animaux normaux.

3 - Discussion -

La diminution d'efficacité du sérum hémolytique explique seule la baisse de la réticulocytose et la réparation concomitante de l'anémie des rats ayant subi une injection répétée de matériel hémolytique du lapin. Divers auteurs avaient déjà noté qu'un même effet cytopéniant exigeait l'injection de doses de plus en plus élevées du même sérum (233, 91, 198). Ce fait, nous l'avons également noté dans le premier chapitre de cette étude expérimentale.

L'étude systématique du phénomène a été menée, d'une part par SEMAILLE et coll. (279, 280, 281, 282), puis par DAVIDSOHN (92). Les expériences aboutissent à montrer qu'il s'agit là d'une immunisation contre les protéines étrangères : il existe un taux élevé de précipitines se traduisant par un anneau de précipitation à la surface de contact entre le sérum de l'animal et le sérum étranger ; la résistance à l'action hémolytante du sérum étranger est parallèle au taux des précipitines chez l'hôte ; l'animal peut être sensibilisé ou désensibilisé par l'injection de sérum étranger selon des modalités techniques précises.

Nous avons, pour notre part, et grâce à l'obligeance de M. SELIGMANN, confirmé le fait que la baisse d'activité du sérum hémolytique était bien liée à une immunisation contre les protéines étrangères injectées. La technique d'immuno-électrophorèse a permis d'identifier, dans le sérum des rats immunisés, des anticorps anti-protéines de lapin normal, anticorps non retrouvés dans le sérum de lapin normal.

La rapidité d'apparition de cette immunisation, très nette entre la troisième et cinquième injection, fait légitimement douter de la validité des résultats publiés par ceux qui ont utilisé cette technique d'injection répétée de sérum érythrocyto ou leucocyto-lytique.

Il nous paraît donc impossible, par les techniques d'utilisation d'hétéro-immuns-sérums injectés de façon prolongée de prouver l'existence d'une atteinte médullaire, d'une part parce que ces sérums épuisent rapidement leur action, d'autre part parce qu'ils peuvent agir par un moyen non spécifique. Il serait nécessaire, afin d'éviter le premier de ces écueils, de réaliser chez le rat une paralysie immunitaire par injection préalable d'une quantité forte de sérum de lapin normal. Nous n'avons pas utilisé cette technique, d'ailleurs dans une large mesure aléatoire.

Les trois autres expériences avaient pour but d'essayer de réaliser une hypoplasie médullaire par épuisement ; la seule saignée répétée peut, on la sait cliniquement chez l'homme (31, 79, 230, 330), donner quelquefois une atteinte médullaire, soit par déficit en fer, soit par déficit en protéines (36, 60). C'est pour cette raison que nous avons voulu comparer les résultats obtenus chez le rat saigné de façon répétée avec ceux obtenus chez le rat auquel le matériel globulaire est réinjecté encore utilisable (conservé) ou détruit (lyophilisé).

Les résultats obtenus peuvent être interprétés de la façon suivante. Les rats ayant subi des saignées répétées suivies de la réinjection de sang lyophilisé ne développent pas d'anémie et le taux d'incorporation globulaire du fer radio-actif prouve qu'ils sont dans un état de nette hyperplasie. Au contraire, les rats ayant été seulement saignés développent une anémie discrète mais la baisse de l'hémoglobine paraît importante à en juger par la seule hypochromie ; par ailleurs, si la réticulocytose compensatrice après chaque saignée s'abaisse peu, l'incorporation globulaire du fer paraît nettement plus basse que chez les animaux précédents. Nous n'avons pas pu doser le fer sérique de ces animaux : si, comme il est probable, ce taux est abaissé, ce fait augmente encore l'importance de ce déficit relatif de l'incorporation du fer. Il est à signaler que, durant tout le cours de ces deux expériences, les différents lots de rats avaient reçu la même ali-

mentation.

Nous ne pouvons valablement comparer l'érythroblastose médullaire dans les deux cas, pour les raisons techniques déjà soulignées. Mais nous pensons que le test d'incorporation du fer est plus valable dans l'appréciation de l'érythropoïèse qu'un décompte aléatoire.

Quant aux animaux ayant été saignés, puis réinjectés avec du sang conservé, la baisse de la réponse réticulocytaire, associée à l'absence d'anémie et à l'incorporation normale du fer dans les globules en fin d'épreuve, indique que l'hyperplasie présente après les premières saignées a disparu ultérieurement. Nous ignorons quelle explication peut être donnée à ce phénomène sinon celle, la plus probable, d'un perfectionnement des techniques d'injection intra-veineuse en cours d'épreuve.

En bref, cette quadruple expérimentation n'a pu qu'infirmier des suppositions antérieurement avancées. Il est manifeste qu'aucun épuisement médullaire ne peut être obtenu par le jeu d'hétéro-immun-sérums injectés de façon répétée. Par ailleurs la saignée, lorsqu'elle est suivie de la réinjection du matériel lyophilisé, afin d'éviter les carences, ne permet pas non plus d'aboutir à une insuffisance de l'érythropoïèse.

Nous pensons par conséquent que, si l'épuisement médullaire par destruction périphérique et stimulation excessive et prolongée de la moëlle existe, il n'est possible que s'il se produit conjointement un état de carence ou si cette destruction survient en face d'une moëlle incapable pour d'autres raisons de subvenir à sa nouvelle tâche.

CONCLUSION

L'étude expérimentale a cherché à reproduire trois types d'insuffisance médullaire : une insuffisance médullaire par épuisement liée à un travail de la moëlle excessif et prolongé, une insuffisance médullaire par sidération, liée à une sollicitation brutale et importante, une insuffisance médullaire d'ordre immunologique enfin.

L'insuffisance médullaire était testée par l'étude de la réticulocytose, de l'érythroblastose médullaire sur coupes histologiques et frottis, de l'incorporation globulaire du fer radio-actif.

Il n'a pas été possible de réaliser d'insuffisance médullaire, ni par épuisement, ni par sidération; ceci s'accorde avec les déductions cliniques tirées de l'étude de la réticulocytose chez l'homme soumis à des anémies par hémorragie minime prolongée ou par hémorragie brutale.

Par contre, il a été possible d'observer une phase de réticulocytopenie passagère, accompagnée d'un trouble de l'incorporation globulaire du radio-fer, au cours des anémies causées par l'injection d'un sérum anti-érythrocytaire immun. Cette preuve expérimentale de l'atteinte médullaire par anti-corps peut être rapprochée de l'insuffisance médullaire relative observée au cours des anémies hémolytiques immunologiques, phénomène qu'il nous a été possible d'étudier par les méthodes isotopiques. Cette atteinte médullaire explique sans doute, au moins en partie, l'action favorable sur la production médullaire des méthodes thérapeutiques (corticothérapie, splénectomie) susceptibles d'agir sur l'hémolyse.

METHODES D' APPRECIATION QUANTITATIVE DE L'ERYTHROPOIESE

Quatre méthodes principales permettent actuellement d'apprécier de façon plus ou moins grossière le fonctionnement médullaire érythropoïétique.

Le chiffre de la réticulocytose permet de calculer le nombre de cellules libérées par la moelle dans les jours qui ont précédé l'exploration; mais l'ignorance où l'on est, dans les cas habituels, de la vitesse de maturation et donc de la durée de séjour intra-vasculaire de ces cellules fait qu'une telle appréciation est très imprécise.

L'examen histologique de la moelle renseigne sur la richesse normoblastique de la moelle rouge au point ponctionné ; mais la moelle est hétérogène d'un point à l'autre ; le volume de la moelle active varie d'un sujet à l'autre ; les méthodes de décompte du nombre de cellules dans l'échantillon retiré par la ponction ne sont pas de pratique courante ; la vitesse de maturation cellulaire dans la moelle ne peut être appréciée qu'à titre exceptionnel et de manière approximative. Cette méthode est donc très insuffisante pour juger de l'importance réelle de l'érythropoïèse. Par contre, par l'étude morphologique des cellules, par l'étude du rapport des cellules les plus jeunes aux cellules plus mûres, par la comparaison du degré de richesse normoblastique de la moelle au degré de la réticulocytose, il est possible de suspecter l'existence d'un trouble de maturation de la lignée érythropoïétique.

La méthode de marquage des hématies par le chrome radio-actif permet de connaître la durée de survie exacte des hématies du sujet chez le sujet lui-même. Des méthodes de calcul permettent de déduire de la quantité d'hématies détruites la production médullaire. On dira cependant les limites de validité de cette méthode, particulièrement discutable lorsque le sujet étudié n'est pas en état d'équilibre hématopoïétique. D'autre part, cette méthode, comme celle déduisant la production médullaire du taux de la réticulocytose, ne rend compte que du résultat brut de l'effort érythropoïétique ; les troubles de maturation intra-médullaires échappent à ce mode d'analyse.

La méthode utilisant comme traceur le fer radio-actif est la plus physiologique et la plus prometteuse. Elle permet d'étudier l'érythropoïèse potentielle, c'est-à-dire l'activité globale des centres érythropoïétiques. Elle permet d'autre part, par l'étude de l'incorporation globulaire du fer marqué, d'apprécier la production efficace, c'est-à-dire l'aboutissant réel de cette activité. Elle permet encore d'étudier le siège, médullaire ou extra-médullaire, de l'érythropoïèse. Mais cette méthode, nous le verrons, n'est encore que prometteuse, tant sont encore nombreux les problèmes non résolus qui concernent le métabolisme du fer dans l'organisme.

Ce ne peut être que sur l'emploi de toutes ces méthodes que peut être fondée l'appréciation exacte de l'érythropoïèse chez un sujet donné et à un moment donné. Leur emploi a permis de mieux comprendre la pathogénie de l'anémie d'un certain nombre d'états pathologiques, de se rendre compte qu'il existe à côté d'une hémolyse manifeste des états hémolytiques mineurs, de construire à côté de l'insuffisance médullaire absolue le concept d'insuffisance médullaire relative, de déceler des troubles de maturation que ne faisait pas suspecter l'étude purement histologique.

APPRECIATION DE L'ERYTHROPOIESE D'APRES LE TAUX DE LA RETICULOCYTOSE

La méthode clinique la plus courante d'estimation de la production médullaire est l'appréciation de la réticulocytose périphérique.

1 - Technique et valeurs normales -

La technique que nous avons utilisée est celle de coloration par le bleu de cresyl brillant proposée par HOLBOLL (165). Nous n'avons cependant pas compté directement les réticulocytes en cellules à numération, mais apprécié le pourcentage de ces cellules sur lame, par rapport au chiffre des érythrocytes, et d'autre part compté en cellule le chiffre total d'érythrocytes par millimètre cube. Nous avons exprimé les résultats, soit en pourcentage de réticulocytes par rapport aux hématies, soit en chiffre absolu, ce dernier mode de calcul donnant une image plus fidèle de la libération médullaire. Il était compté sur chaque lame une quantité suffisante de cellules pour que l'erreur standard soit inférieure à + ou - 5 %, en accord avec les tables qui ont été publiées à ce sujet (84, 223, 288). Nous n'avons pas tenu compte de la classification en quatre groupes selon l'aspect du réticulum évoluant avec la maturation cellulaire (311).

Nous avons admises pour normales chez l'homme les valeurs données par HEILMEYER (158), TRACHTENBERG (311) et SEIP (288) qui vont de 5 à 20 pour mille hématies. Nous n'avons pas tenu compte des variations diurnes de la réticulocytose, qui paraissent très minimes (288). D'autre part, notre expérience, comme celle plus systématique d'autres auteurs (242, 288) montre que les variations d'un jour à l'autre, et d'une semaine à l'autre chez le sujet normal du taux des réticulocytes sont minimes, inférieures à 20 %, ce qui conserve à la méthode sa valeur comparative, en cours d'évolution.

2 - Coefficient de régénération -

Le chiffre des réticulocytes pourrait théoriquement, par l'étude du "coefficient de régénération" ρ (70) - rapport de la réticulocytose absolue observée à la réticulocytose absolue du sujet normal - servir de base à la fois aux calculs de production médullaire (70, 243, 257), et de durée de vie des hématies (13, 15). Le caractère insuffisamment valable de cette

méthode est montré par la comparaison des résultats obtenus par ces méthodes de calcul avec les résultats donnés par les méthodes isotopiques. Ces résultats, aussi bien ceux fournis dans la littérature que les nôtres propres, aboutissent à une surestimation très nette de la production médullaire par rapport à celle appréciée par l'incorporation du fer radio-actif, ou à une sous-estimation manifeste de la durée de vie des hématies, comparée avec celle donnée par la méthode de marquage au chrome radio-actif.

L'étude théorique rend compte de ce phénomène. Il a été montré que la moelle pouvait réagir à l'anoxie créée par l'anémie par un double phénomène : d'une part par la libération rapide de tout ou partie du pool réticulocytaire très important (245, 252) contenu dans la moelle, d'autre part, par la libération plus précoce que normalement dans la circulation des réticulocytes issus de la maturation érythroblastique. Le premier mécanisme paraît très rapide puisqu'il existe une modification du taux des réticulocytes dès la 15ème minute après une expérience d'hypoxie aiguë (288), le second est plus tardif, l'élévation maxima de la réticulocytose n'étant présente qu'au 4ème jour après le début d'une hypoxie chronique (333). L'un comme l'autre mécanismes ont pour résultat d'augmenter dans le sang la proportion de réticulocytes jeunes, comme le montre d'ailleurs l'aspect de leur réticulum.

3 - Correction du coefficient de régénération en fonction de la durée de séjour intra-vasculaire des réticulocytes -

Un certain nombre d'études expérimentales ont été faites dans le but d'étudier la vitesse de maturation des réticulocytes, soit in-vitro par l'étude de la disparition des réticulocytes d'un échantillon de sang normal incubé à 37° (288), soit in-vivo par l'étude de la disparition des réticulocytes injectés à un sujet porteur d'anémie aplastique (335). Les courbes montrent que les réticulocytes d'un sujet normal se détruisent de façon linéaire, l'extrapolation de la courbe aboutissant à une durée de maturation dans la circulation d'environ 40 heures. La courbe normale cependant se brise vers la 20ème heure pour tendre vers une exponentielle, qui peut être interprétée comme résultant de l'adjonction à la disparition rapide des réticulocytes âgés, les plus nombreux, de la disparition plus

lente des réticulocytes jeunes, en faible proportion dans le sang normal. La maturation de ceux-ci dans le sang peut durer 80 heures (288) ou davantage. Ainsi, dans les réactions réticulocytaires intenses où le chiffre des réticulocytes jeunes est élevé, l'augmentation du temps de maturation des réticulocytes dans le sang fait que le chiffre de production de ces cellules par la moelle peut paraître, sur la seule appréciation du chiffre de ces cellules dans le sang, être surestimé au double de sa valeur.

Il est théoriquement possible, connaissant la durée de maturation in-vitro des réticulocytes dans un cas particulier, de calculer de façon exacte le taux de production érythrocytaire. En admettant une disparition linéaire, on peut calculer un coefficient K. En multipliant le chiffre des réticulocytes par ce coefficient, on obtient la quantité de réticulocytes disparus par mm³ et par unité de temps, et par là même la production médullaire. Dans le cas où la présence de nombreux réticulocytes jeunes modifie l'aspect de la courbe on adjoint à la valeur K un coefficient K' rendant compte de la maturation prolongée de certains de ceux-ci. Divers calculs utilisant cette méthode ont été faits (288) ; ils paraissent rendre un meilleur compte du taux de la production médullaire vraie que le classique "coefficient de régénération" (70) . Ce fait est souligné par l'observation que les calculs de durée de vie des hématies basés sur ces résultats aboutissent à des résultats en accord avec ceux fournis par les méthodes isotopiques.

4 - Possibilité de destruction précoce d'une fraction des réticulocytes -

Toutes ces données sont fondées sur la supposition que tout réticulocyte circulant aboutit à une maturation normale vers des érythrocytes de durée de vie normale. Ceci n'est peut-être pas le cas.

Il a été montré (142, 212), par incorporation de glycine marquée au C 14 ou à l'azote 15 qu'une fraction de la porphyrine formée était détruite dans les premiers jours qui suivent l'injection ou l'ingestion de l'acide aminé marqué, et ceci même chez le sujet normal où des calculs ont pu montrer que près de la moitié du pigment était détruite précocement. Ceci cependant n'amène aucune conclusion ni sur le stade de la synthèse auquel survient la destruction, ni sur la localisation, médullaire ou intracirculante, de celle-ci.

DREYFUS, SCHAPIRA et KRUH (107) ont montré, chez le lapin, à l'aide du fer radio-actif, une incorporation rapide dans l'hémoglobine P suivie d'une chute de cette radio-activité vers la dixième heure : par contre, la fraction d'hémoglobine E, éluee par l'eau, s'élevait normalement sans montrer de chute après l'incorporation initiale. Chez ces animaux, l'hémoglobine éluee par solution de phosphate de potassium représentait 25 % de l'hémoglobine totale.

Dans un travail consacré à l'étude du diamètre et de la charge en hémoglobine des réticulocytes de lapins saignés (6), AMBS écrit qu'il lui paraît "peu vraisemblable" que les grandes cellules formées puissent toutes mûrir complètement et fournir des érythrocytes de durée de vie normale.

Nous avons personnellement étudié l'incorporation globulaire du fer dans les premières heures qui suivent l'injection du traceur chez huit sujets atteints d'hémoopathies variées. Il a été prouvé (201, 306, 310) que cette apparition précoce du traceur dans la circulation correspondait à une incorporation directe du fer dans les réticulocytes. La courbe de l'activité spécifique du sang dans les 24 premières heures suivant l'injection du fer rend donc compte à la fois du taux de la synthèse hémoglobinique par les réticulocytes et du destin de ceux-ci.

Cette courbe a été dressée grâce à un prélèvement fait toutes les 4 heures, de la 6ème à la 24ème heure. L'erreur statistique due à la faible activité des échantillons prélevés a été rectifiée par un très long comptage de chaque échantillon. Les résultats montrent que dans six cas, il existe une augmentation de la radio-activité circulante présente dans les globules lavés jusqu'à la 10ème-12ème heure, puis une baisse de celle-ci vers la 15ème-20ème heure, puis une remontée qui peut être interprétée comme en relation avec l'apparition dans la circulation des premiers éléments issus des érythroblastes ayant capté le fer. Les premiers résultats d'une étude expérimentale actuellement en cours paraissent confirmer ces constatations.

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une fraction des réticulocytes circulants n'arrivant pas à maturation doit modifier l'interprétation du degré de l'érythropoïèse en fonction du taux des réticulocytes comptés.

5 - La seule appréciation de la réticulocytose rend compte de façon excessive de la production médullaire réelle.

Ainsi, l'appréciation brute du nombre de réticulocytes circulants ne rend qu'un compte approché de l'activité érythropoïétique. La chasse médullaire au cours d'anémies brutales et le fait qu'une partie des réticulocytes n'aboutisse pas à maturation fait que le chiffre des réticulocytes donne une surestimation de l'érythropoïèse valable. De même, la longue survie du réticulum dans les réticulocytes jeunes fait que la quantité réelle de réticulocytes est surestimée dans ce cas par rapport à la normale.

ETUDE QUANTITATIVE DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE A PARTIR DES DONNÉES
HISTOLOGIQUES ET ANATOMIQUES OBTENUES AU SUJET DE LA MOËLLE

Il est difficile d'obtenir une appréciation quantitative directe assez exacte de l'érythropoïèse médullaire. Les méthodes classiques n'en donnent qu'un reflet ; les méthodes plus complexes ne sont pas et ne peuvent guère entrer dans la pratique courante.

1 - Frottis de moëlle prélevée par ponction -

La méthode classique habituellement employée est la détermination du pourcentage des érythroblastes sur le frottis médullaire ; on parle d'érythroblastose médullaire lorsque ce chiffre dépasse 30 %, d'érythroblastopénie lorsqu'il est inférieur à 10 %.

Il est connu que le taux de l'érythroblastose d'un sujet peut varier d'un point à l'autre de la moëlle, de même que la richesse apparente des frottis. Ceci est particulièrement net au cours des insuffisances médullaires : nous avons relevé plusieurs cas, parmi nos observations de pancytopénie idiopathique chronique, où la moëlle sternale présentait une érythroblastose notable (25 - 30 %) alors que la moëlle iliaque prélevée au même moment paraissait pauvre en érythroblastes (10 - 15 %). Ces constatations s'accordent avec les variations, plus modestes, il est vrai, citées par BENIKE (24), SANDKUHLER (283) et HARRIS (157).

2 - Ponction - biopsie de la moëlle -

Dans un certain nombre de nos observations, et notamment dans toutes les observations récentes, l'appréciation de la richesse érythroblastique des lames était complétée par l'étude anatomique de la moëlle prélevée par trépano-ponction (71). Outre l'intérêt capital de cette technique dans le diagnostic étiologique des affections hématopoïétiques, qui a été amplement souligné (61, 216, 317, 318, 329), elle met en évidence la richesse cellulaire relative, l'abondance des éléments adipeux. Il arrive qu'elle montre l'image d'éléments nodulaires localisés (71) prouvant un grand polymorphisme de la texture histologique de la moëlle dont la simple ponction - étalement ne peut rendre compte.

3 - Tentatives cherchant à obtenir un décompte, en valeur absolue, des érythroblastes présents dans la moëlle humaine.

Une méthode plus rigoureuse est le décompte des cellules présentes dans l'échantillon de moëlle prélevée par ponction. Cette technique exige, soit l'usage d'un oculaire spécial (284), soit la dispersion d'un volume connu de suc médullaire dans un liquide dispersant adéquat (175), le sérum physiologique ne permettant pas une dispersion homogène ou exigeant une agitation telle que les cellules sont endommagées (334). Il est évident que ces techniques exigent de disposer d'un suc médullaire non souillé de sang : même en isolant les fiots médullaires arrachés tels quels par une aspiration rapide et sèche, cette condition est difficilement réalisée. Cette méthode a pu expérimentalement être complétée par l'étude du volume total de la moëlle graisseuse et érythropoïétique par inclusion d'agar-agar dans les os de l'animal tué (171). Cette méthode volumétrique a été également utilisée chez l'homme, mais les chiffres sont des plus variables, et la proportion de moëlle active par rapport à la moëlle totale varie sans aucun doute de façon importante d'un malade à l'autre. Les chiffres proposés de 16 à 28 cm³/Kg de moëlle active ne peuvent donc pas être utilisés pour déterminer la quantité exacte de moëlle érythropoïétique, même si l'on connaît la quantité d'érythroblastes présente par unité de volume (284).

L'approche la plus valable, semble-t-il, pour déterminer la richesse érythroblastique vraie de la moëlle semble être le calcul d'OSGOOD (245) basé sur l'index mitotique des érythroblastes médullaires. Cet auteur part de la donnée que le nombre total de cellules capables de se diviser en un moment donné sera le produit du nombre de cellules capables de se diviser à cet instant t par le nombre de mitoses présentes par unité de temps dans cette lignée cellulaire. Ceci aboutit à poser l'équation :

$$N = P \frac{t}{M}$$

où N est le nombre de cellules nucléées de la moëlle, P la production médullaire par unité de temps, t la durée moyenne d'une mitose, et M la pourcentage des mitoses observées dans la lignée érythroblastique. A cette conception qui est défendue par PATT (252), CAZAL (70) oppose l'argument du caractère non hétéroplastique de toutes les mitoses médullaires, et notamment à l'état normal de la première mitose génératrice, qui serait hémiplastique.

D'autre part, le même caractère peut être nettement modifié au cours des phases de régénération médullaire où l'expansion du territoire médullaire se fait, non seulement par accélération de la vitesse de maturation, mais encore par augmentation du nombre de mitoses hémoplastiques. Cette méthode de décompte des éléments nucléés de la série rouge exige donc, d'une part une certaine précision du facteur P, qui ne peut se déduire avec rigueur, dans un organisme en équilibre, que par la connaissance de la durée de vie des hématies, d'autre part une valeur certaine du temps de maturation médullaire.

Ce dernier facteur a été étudié, au cours des myélopénies acquises, par ASTALDI (10). Celui-ci a pu montrer l'existence d'un index mitotique (M) très variable, mais souvent effondré. La durée des mitoses ne peut être précisée, mais il a pu être montré une modification du rapport relatif des différentes phases observées de la division nucléaire.

4 - Technique d'apparition de l'érythroblastose à partir de la détermination de la radio-activité d'un fragment de moelle d'un sujet ayant reçu du fer 59.

Une technique intéressante a été suggérée, utilisant la quantité de radio-activité présente dans un échantillon de moelle après injection de radio-fer (305). Il est en effet montré que la quasi totalité du fer injecté dans le plasma, et destiné à l'érythropoïèse est présente dans la moelle de la 12^{ème} à la 36^{ème} heure ; les comptes faits au niveau de l'aire sacrée toutes les trois heures ont montré que le taux de la radio-activité y était à peu de chose près constant de la 6^{ème} à la 24^{ème} heure (278). Le compte de la radio-activité d'un fragment de suc médullaire d'un volume connu (diminué de la très faible radio-activité d'un volume égal de sang au moment du prélèvement) est comparé à la radio-activité totale apparue dans les érythrocytes 10 jours plus tard. Si l'on connaît la quantité de cellules rouges nucléées présentes dans l'échantillon de moelle prélevé, on pourra ainsi calculer la quantité totale des érythroblastes présents chez le sujet.

Cette technique, qui suppose que le rapport radio-activité de l'échantillon médullaire/cellularité de cet échantillon égale le rapport radio-activité totale de la moelle/cellularité totale de la moelle, exige que l'échantillon prélevé comporte une balance des divers stades érythroblastiques égale à celle de la moelle considérée dans son ensemble.

Des ponctions étagées prouvent que, si la cellularité des échantillons varie d'un point à un autre, la balance cellulaire reste sensiblement la même.

Une critique plus sérieuse consiste dans le nombre élevé de réticulocytes présents dans la moelle, et exclus par le décompte des cellules nucléées. L'erreur introduite ainsi ne dépasse cependant pas 10 %.

5 - Insuffisance des techniques actuelles pour une appréciation quantitative valable de l'érythropoïèse -

En fait, il est à noter que tous ces calculs (qui aboutissent à l'état normal à des valeurs variant du simple au triple selon les auteurs) pourraient être faussés en cas de destruction précoce, intra-médullaire - voire extra-médullaire si celle-ci n'était pas considérée dans le calcul de la destruction globulaire parce que très précoce - de certains éléments. Or, ceci est peut-être le cas de cellules nucléées de la moelle, notamment dans les affections où l'on observe sur les lames des troubles de maturation. Il est probable par ailleurs, comme il a été discuté au chapitre précédent, qu'une partie des réticulocytes n'aboutit pas à une cellule normale viable.

Pour toutes ces raisons (complexité des techniques mises en oeuvre caractère discutable des résultats fournis dans les cas pathologiques), et sans nier l'importance sur le plan qualitatif de l'index mitotique, les épreuves qui tendent à préciser quantitativement le fonctionnement érythropoïétique à partir des données histologiques ne peuvent guère être employées. La richesse en érythroblastes des frottis de la moelle et le pourcentage des cellules rouges sur le fragment retiré par trépano-ponction, pour n'être que des éléments de première approximation, sont cependant du fait de leur simplicité des éléments indispensables pour l'étude quantitative de toute insuffisance médullaire.

APPRECIATION QUANTITATIVE DE L'ERYTHROPOESE A PARTIR DE LA DETERMINATION
DE LA SURVIE DES HEMATIES MARQUEES AU CHROME RADIO-ACTIF

Le marquage des hématies in-vivo par le chrome radio-actif, proposé par GRAY et STERLING (143) est actuellement utilisé de façon courante pour mesurer la durée de vie des hématies. Cette méthode est supérieure à l'agglutination différentielle d' ASHBY qui ne permet que l'isotransfusion, et par conséquent interdit les calculs concernant la production médullaire. Elle est plus commode et plus rapide que les méthodes de marquage par l'azote 15 (isotope stable exigeant pour sa détection l'usage du spectromètre de masse), par le carbone 14 (émission de rayonnement bêta mou qui impose des techniques de comptage complexes, période très longue en interdisant l'emploi chez l'homme en dehors d'affection maligne), par le fer 59 (réutilisation du fer par de nouvelles hématies lorsque les globules marqués sont détruits).

1 - Matériel utilisé -

Le chrome est fourni sous forme d'une solution de chromate de sodium ; le Cr 51 (de période 27,8 jours, émetteur gamma d'énergie 0,328 Mev) est obtenu par irradiation à la pile de Cr O4 K2, la réaction (n, γ) fournissant l'isotope radio-actif. L'activité spécifique obtenue est de 10 à 30 $\mu\text{C}/\mu\text{g}$ de chrome métal : cette activité est obtenue par séparation de l'isotope par effet SZILARD-CHALMERS. L'étude dosimétrique a montré qu'une injection de 40 à 60 μC chez un adulte de 60 kgs était très en deçà des doses tolérables, du fait notamment de la période biologique courte de l'isotope.

2 - Méthode de marquage -

Les conditions nécessaires pour que la méthode soit théoriquement valable ont été étudiés par divers auteurs.

La nature de la liaison du traceur avec l'hématie a été étudiée par NECHELES (239). Après hémolyse des globules marqués, 78 % de la radio-activité est présente dans la solution d'hémoglobine. Après séparation de la globine et de l'hématine, 70 % de la radio-activité initiale est présente dans la fraction globinique.

Les substances réductrices comme l'acide ascorbique inhibent le marquage (76). La présence de substances réductrices dans le plasma gêne le marquage si le chromate est mélangé au plasma avant d'être mis en contact avec les hématies. Mais elle n'empêche pas la fixation de 80 % du chrome en 10 minutes sur les hématies lorsque le chromate est ajouté au sang total. Il n'est donc pas nécessaire de laver les globules rouges avant le marquage.

Le caractère homogène du marquage, en fonction de l'âge des hématies, a été prouvé par BOIRON et coll. (43) qui montrent que la fixation du chrome est statistiquement la même sur des échantillons contenant une proportion de réticulocytes variant de 11 à 43 %.

L'absence d'un effet toxique du traceur sur les hématies marquées est suggérée par l'absence d'augmentation de la fragilité mécanique et osmotique des globules après marquage (239). Ceci n'est vrai qu'à la condition d'une faible concentration sanguine en chrome : au-delà d'une concentration de 20 micro-grammes de métal par centimètre cube, la fragilité augmente rapidement. L'activité spécifique très élevée obtenue permet d'injecter une quantité de métal inférieure à cette limite.

Les expériences d'EBAUGH (111), JANDL (181) et LEVIN (205) montrent que l'isotope libéré par l'élution ou par la destruction des hématies marquées n'est pas réutilisé comme marqueur, ni d'autres hématies, ni des protéines circulantes. Il est très rapidement concentré dans le foie, puis éliminé par les urines et modérément les fèces.

Les conditions expérimentales ont d'autre part été précisées. Il a été montré que le marquage était plus rapide et plus complet lorsque l'ACD était utilisé comme anticoagulant que lorsqu'il s'agissait de citrate de sodium ou d'héparine (76, 235). Le chromate peut être mélangé à l'ACD quelques heures avant le marquage, mais un mélange datant de plusieurs jours ne permet plus un marquage satisfaisant (76). Par ailleurs, l'ACD paraît le meilleur élément de conservation des globules rouges (75). Cette constatation est utilisée en cas d'isotransfusion avec des globules marqués.

La fixation du chrome sur les hématies est plus rapide et plus élevée lorsque le mélange est maintenu à 37°. Dans ces conditions, en présence d'ACD, 75 % de la radio-activité est fixée en 5 minutes, 90 % en 15 minutes où la courbe de fixation atteint un plateau (76).

La technique que nous avons utilisée a été rapportée (229). Elle pose pratiquement deux problèmes. Le premier est celui du lavage des hématies ; celui-ci est nécessaire pour éviter l'injection de protéines plasmatiques marquées au Cr, qui sont certes en petite quantité, mais dont la vitesse de disparition rapide risque de fausser les résultats apparents obtenus par le comptage ultérieur de quantités fixes de sang total. Cependant, ce lavage doit être réduit au minimum dans les cas où l'on suspecte une fragilité mécanique particulière des hématies. Nous avons pu par ailleurs constater que le lavage par solution physiologique additionnée d'ACD, à 4% paraissait moins traumatisant que le même lavage effectué à 37°. Le second problème est celui de la détermination du point considéré comme le 100 % à partir duquel suivre la décroissance de la radio-activité. Dans la plupart des cas on peut considérer comme point de départ réel le taux de radio-activité présent à la 30ème minute qui suit l'injection des globules marqués. Dans d'autres cas, notamment chez les sujets porteurs d'une maladie hémolytique d'origine globulaire, la radio-activité décroît brutalement dans les 24 premières heures : il est probable qu'il s'agit dans ces cas, d'une destruction précoce des hématies sensibilisées par les manipulations subies. Un tel fait peut s'observer également chez le sujet normal. Dans ces conditions, le point de départ (100 %) de la courbe sera celui à partir duquel cette courbe devient une exponentielle simple.

3 - Courbes de disparition du traceur. Détermination d'un coefficient d'élu-tion du chrome -

Les points expérimentaux obtenus ne se répartissent pas, chez le sujet normal, selon la courbe linéaire obtenue par la méthode d' ASHBY .
L'équation

$$N_t = N_0 (1 - at)$$

où $a = 0,008$, n'est pas respectée. La courbe obtenue chez le sujet normal

est une exponentielle et se résout selon l'équation

$$N_t = N_0 (1 - at) - N_0 e^{-\lambda t} \quad (1)$$

Le coefficient λ est imputé à une lente élution du chrome et non à une absence d'homogénéité du marquage (43). De même, il ne semble pas résulter d'un effet toxique du traceur sur les globules marqués (239). Les valeurs de ce coefficient ont été calculées par comparaison entre la survie de 50 % des hématies marquées par une autre méthode (notamment par la méthode d'ASHBY) et la survie apparente de 50 % des hématies marquées par le chrome 51 (228). La valeur du coefficient λ est de $0,0118 \pm 0,0018$.

En cas d'hémolyse excessive, la destruction supplémentaire se fait pratiquement dans tous les cas de façon exponentielle.

L'équation qui résout la courbe s'écrit alors :

$$N_t = N_0 (1 - at) - N_0 e^{-(b + \lambda)t} \quad (2)$$

En pratique, on détermine le point où 50 % de la radio-activité a disparu, c'est à dire où $N_t = \frac{N_0}{2}$. Il est alors facile de calculer b , connaissant la valeur a et assumant pour λ une valeur constante, chez le sujet normal et pathologique.

Le dernier point est cependant discutable : il a été montré notamment (166, 304) que le coefficient d'élution du sang du cordon était plus élevé que celui du sang normal bien que l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome donne des résultats voisins de ceux fournis par la méthode d'ASHBY au cours des hémoglobinoopathies (17, 325). D'autre part, l'absence de précision de λ fausse dans une certaine mesure les résultats calculés de b , ceci surtout pour les hémolyses mineures.

Enfin, il est important de noter que ces calculs ne sont valables qu'à condition que le volume sanguin total soit stable, ce qui est habituellement le cas des affections chroniques. Dans les cas où ceci peut être mis en doute, le volume sanguin peut être vérifié à la fin de l'apreuve, par

exemple par sa mesure au P 32, dont les résultats sont très sensiblement voisins de ceux fournis par la méthode au Cr 51 (312). Dans les cas où une modification du volume sanguin est apparue, les calculs devraient être modifiés en conséquence.

4 - Principe de la détermination quantitative de la production médullaire -

A partir des données obtenues par cette méthode, un calcul de la production médullaire efficace, ou, selon la terminologie d'autres auteurs (73) de la libération médullaire, peut être tenté. Nous utilisons les équations suivantes, que nous avons décrites sans méconnaître le caractère seulement approché des résultats fournis (238). En cas d'équilibre du volume globulaire pendant l'épreuve, la résolution du problème ne présente aucune difficulté :

$$P = D = a N_0 t + b N_0 t \quad (3)$$

où la production P, la destruction D et le volume total initial globulaire N_0 (calculé par la méthode au Cr 51) s'expriment en cm^3 et le temps t en jours.

5 - Equations utilisées en cas de variation du volume globulaire pendant l'épreuve.

Dans les cas où le volume globulaire est variable au cours de l'épreuve, il est nécessaire de tenir compte de ce fait et notamment, contrairement à ce qui avait été proposé, en ce qui concerne le coefficient b. L'hyperhémolyse exponentielle s'applique en effet à un volume variable de l'instant 0 à l'instant t. Il sera donc nécessaire de déterminer la courbe de variation du volume globulaire : ceci est réalisé en pratique suivant la variation de l'hématocrite veineux, et en admettant que le volume total sanguin reste constant. Il a été proposé un calcul complexe de cette variation (74) : en réalité, la détermination de l'hématocrite ne peut être tenue que comme rendant compte de façon approchée de la variation de volume globulaire et la simple exponentielle proposée paraît suffisamment indicatrice de la réalité des faits.

Si l'on admet que le volume globulaire, exprimé en cm^3 , varie selon

la loi ci dessus exposée

$$N_t = N_0 e^{-ct}$$

La production médullaire sera exprimée en intégrant de 0 à t la valeur

$b N_0 e^{-ct}$, soit

$$P = a N_0 t + \int_0^t b N_0 e^{-ct} + \Delta N$$

ce qui se résout :

$$P = a N_0 t + \frac{b N_0}{c} (1 - e^{-ct}) + \Delta N \quad (4)$$

où ΔN est la modification globale du volume globulaire, exprimé en cm^3 et affectée du signe convenable, entre l'instant 0 et l'instant t.

Nous avons appliqué systématiquement les formules (3) et (4) chez les malades que nous avons explorés par le chrome radio-actif.

Un exemple du calcul effectué est exposé ci-dessous :

Madame C présente une anémie par cancer du sein avec métastases médullaires. La disparition de 50 % des hématies marquées se fait en 18 jours. L'hématocrite varie en 21 jours de 29 à 21 % et le volume globulaire passe de 940 à 690 cm^3

Le calcul du coefficient b aboutit à la valeur de 0,018. La valeur du coefficient c est de 0,0124. Le calcul de la production médullaire, exprimée en cm^3 , pendant 21 jours est de :

$$170 + 315 - 250 = 235 \text{ cm}^3$$

6 - Comparaison des résultats bruts obtenus avec des résultats de références.

Production "vraie" ; production de "compensation".

Il est nécessaire de comparer les résultats obtenus à des résultats de référence. Nous calculons ainsi la production médullaire d'un sujet théorique de même âge et de même poids que le sujet exploré ; la production normale P_0 pendant le même laps de temps est celle du sujet en équilibre, possédant un volume globulaire normal et hémolysant de façon normale.

$$P_0 = a N'_0 t$$

La production de compensation est définie comme celle qui serait nécessaire pour maintenir un volume globulaire normal et constant chez ce même sujet, s'il présentait une hyperhémolyse égale en pourcentage quotidien à celle du malade exploré :

$$P_c = a N'_0 t + b N'_0 t$$

Dans ces conditions, on calcule les rapports $\frac{P}{P_0}$ et $\frac{P_c}{P_0}$. Il est ainsi possible de préciser si l'érythropoïèse est suffisante ou insuffisante en valeur absolue, et de calculer s'il existe une insuffisance relative de la production médullaire.

7 - Exemples d'utilisation clinique de cette méthode -

Dans le cas cité ci-dessus, la production normale P_0 est égale à 260 cm³ en 21 jours. La production de compensation eut été de 830 cm³. Le rapport P/P_0 est de 0,9 ; il existe donc une insuffisance médullaire absolue minime. Le rapport P_c/P_0 est de 3,2. La différence entre 0,9 et 3,6 rend compte de l'insuffisance médullaire très importante.

Dans d'autres cas, l'insuffisance médullaire résulte d'un débordement de la moelle par le processus hémolytique. La méthode exposée ci-dessus permet de chiffrer l'expansion médullaire. Un exemple en est le cas de l'enfant C où le rapport P/P_0 est de 7,7 témoignant d'une expansion médullaire considérable ; mais le rapport P_c/P_0 était de 12,1 du fait d'une hémolyse considérable. La différence entre ces deux chiffres explique l'anémie présente dans cette observation.

Dans d'autres cas encore, cette méthode permet de montrer l'insuffisance relative de la moelle en face d'une hémolyse qu'elle devrait pouvoir compenser. Une observation en est celle de Mr. P atteint de cirrhose avec splénomégalie. Le temps de demi-disparition des hématies marquées était de 20 jours, soit une destruction quotidienne de 2,2 %, les comptages externes montrant l'électivité de cette destruction au niveau de la rate. Le rapport P_c/P_0 était de 2,6. Il existait donc une hyperplasie médullaire vraie, mais très modérée et insuffisante pour compenser une hémolyse vraie, mais très modérée et insuffisante pour compenser une hémolyse non considérable.

8 - Conclusions. Réserves à l'égard de ce mode de calcul -

L'étude de la survie des hématies marquées au chrome 51 permet donc, non seulement de préciser le degré de l'hémolyse, son mécanisme extra ou intra globulaire par la comparaison des résultats de l'auto et de l'iso-transfusion marquées, son siège splénique ou non, mais aussi de chiffrer le degré de la réaction médullaire à l'hémolyse.

En fait, l'étude de la production érythropoïétique par cette méthode est exclusivement quantitative. Elle ne rend compte que de l'érythropoïèse efficace. Seule l'existence d'une hémolyse prématurée de mécanisme globulaire peut dans cette épreuve suggérer une anomalie de l'érythropoïèse. D'autre part, les chiffres obtenus ne sont valables que pour la durée de l'épreuve : en particulier, lorsque le volume globulaire s'abaisse dans le cours de celle-ci, les lois de l'érythropoïèse suggèrent une intensification ultérieure de l'effort érythropoïétique dont les calculs par la méthode exposée ne peuvent tenir compte.

C'est pourquoi, si satisfaisants que soient les résultats apportés par la méthode et les modes de calcul exposés, ils ne peuvent être considérés comme suffisants dans l'étude complète d'un trouble du fonctionnement érythropoïétique.

L'UTILISATION DU FER RADIO-ACTIF POUR L'ETUDE DE L'ERYTHROPOIESE

L'usage du fer radio-actif devrait permettre de répondre aux critiques adressées aux trois précédentes méthodes, et notamment à celles opposées au calcul de l'érythropoïèse à partir de la durée de survie des hématies marquées au chrome 51.

1 - Conditions de validité de la méthode -

La validité de l'épreuve exige que le fer injecté ne modifie pas le métabolisme du fer, qu'il suive le destin normal du fer dans l'organisme, qu'il n'y ait pas d'échange entre les atomes de fer une fois l'atome marqué introduit dans la molécule d'hémoglobine.

a) Utilisation d'une dose traceuse de fer. Activité spécifique du fer utilisé.

Le premier point est résolu par l'utilisation d'un sel de fer à très haute activité spécifique, tel que le permet l'enrichissement isotopique par effet SZILARD-CHALMERS ; cette activité spécifique de l'ordre de 2×10^6 par 1 g fait que le taux normal du fer plasmatique n'est pas modifié par l'introduction du traceur. D'autre part, des études dosimétriques ont montré que les 10 à 15 microcuries de fer injectées à un organisme adulte sont très éloignées des doses admissibles. Il a été enfin montré (273) que seules des doses considérables d'énergie - de l'ordre de 15.000 r - étaient capables de léser la molécule d'hémoglobine.

b) Mode d'injection du fer. Liaison fer-protéines.

Le second est plus délicat à affirmer. L'introduction du fer per os fournit un taux d'absorption trop variable (16, 54, 65, 98, 190) pour qu'elle soit utilisable en pratique, à moins de faire pendant toute l'épreuve un bilan exact de l'absorption du fer. De même, l'injection intra-musculaire de fer, quelle que soit sa forme chimique, fournit une résorption très variable d'un sujet à l'autre, même en état hématologique normal (125, 144). Aussi est-il nécessaire, pour une interprétation quantitative valable de l'épreuve, d'utiliser le mode d'administration intra-veineux.

L'injection intra-veineuse du sel de fer peut se faire, soit après liaison préalable avec la fraction IV 7 de COHN (113, 290), soit après incubation dans une quantité suffisante de plasma frais possédant une capacité de fixation du fer suffisante. Dans ce dernier cas, on peut utiliser le fer, soit sous forme de chlorure, soit sous forme d'un citrate (210).

Les autoradiographies faites après électrophorèse du plasma, après mélange du sel de fer avec du plasma, indiquant que la quasi totalité du fer marqué migre avec les γ -globulines (53, 250), ceci à la condition que la quantité de plasma soit suffisante pour relever à 6,5 au moins le pH bas auquel le sel ferrique est habituellement conservé. Cependant, des expériences in vivo font douter de la parfaite valeur de la liaison ainsi couramment admise. La comparaison de la période de disparition du fer plasmatique observée chez 14 sujets où la liaison était assurée par simple mélange du fer au plasma, avec celle observée chez 8 autres où la liaison était obtenue au préalable avec la fraction IV 7 de COHN montrait dans ce dernier cas une disparition plus lente (150 minutes contre 93 minutes, en moyenne). Ce point technique couramment admis pourrait être donc à nouveau envisagé.

Un autre obstacle peut se présenter en cas d'insuffisance de la capacité de fixation ferrique du plasma. Dans de telles conditions, la rapidité de disparition de l'isotope paraît pouvoir être très augmentée (53, 250), aboutissant à des calculs erronés d'estimation de l'érythropoïèse. Cet écueil peut être évité par la liaison du fer à du plasma frais d'un sujet iso-groupe possédant une capacité de fixation normale.

c) Absence de phénomène d'échange du radio-fer -

Le troisième point est l'absence de phénomène d'échange entre l'atome radio-actif de fer incorporé à l'hémoglobine et les autres atomes, soit plasmatiques, soit globulaires. Ceci a été prouvé (106, 139, 148) .

2 - L'érythropoïèse constitue-t-elle quantitativement l'élément essentiel en cause dans les mouvements du fer dans l'organisme ?

Il reste que l'épreuve explore la vitesse du métabolisme du fer de façon globale, et que l'érythropoïèse n'en représente qu'une fraction.

Pour admettre que les mouvements du fer ne sont représentatifs que de l'érythropoïèse (53), il faut admettre que l'avidité des organes de réserve est constante d'un sujet à l'autre, et que le renouvellement du fer non hémoglobinique que ce soit celui de la myoglobine (105, 108), de la catalase (38), du cytochrome C (271), s'il n'est pas lent, est du moins quantitativement négligeable. Le premier de ces points peut être particulièrement controversé. Non seulement au cours des aplasies complètes de l'érythropoïèse la vitesse de renouvellement plasmatique reste très élevée, suggérant un métabolisme resté actif, mais également au cours de l'hémochromatose idiopathique, il a été montré une véritable "avidité" (108) des tissus de réserve pour le fer alors que l'activité érythropoïétique reste normale.

3 - Technique utilisée. Calcul du taux de renouvellement plasmatique et globulaire du fer -

La technique utilisée et les calculs habituels sont ceux décrits par HUFF (173), puis repris par cet auteur et par d'autres (172, 52, 53). On suit la décroissance de la radio-activité plasmatique après injection du traceur dont une fraction est conservée pour tester la quantité totale injectée. Une précaution systématiquement prise est de déterminer au préalable la capacité de saturation du plasma du sujet pour le fer ; dans le cas où elle est insuffisante, le sel de fer est mêlé à un plasma étranger normal iso-groupe. La réapparition globulaire du fer est testée sur des échantillons de sang total prélevés chaque jour, non seulement pendant 10 jours, mais jusqu'à installation de la radio-activité au plateau. Il est enfin possible, compte tenu de diverses corrections (correction pour la radio-activité sanguine circulante, correction pour la décroissance spontanée de la radio-activité du fer) de dresser des courbes d'évolution de la radio-activité au niveau du foie, de la rate, d'un os érythropoïétique (sternum, os iliaque, sacrum surtout).

Enfin, le haut niveau d'énergie des photons émis (1,3 et 1,1 Mev. pour 50 % de chaque raie) est tel qu'il est possible à l'aide d'un discriminateur de suivre dans le sang ses variations, en même temps que celles du chrome 51 (énergie gamma de 0,32 Mev.) injecté simultanément pour suivre la durée de survie des hématies (51, 207, 231, 323). Seule, l'auto-radio-graphie et l'auto-histo-radiographie sont difficiles avec cet élément, les

photons de haute énergie émis ayant un parcours tel que la plaque photographique n'est guère émulsionnée; des travaux in vitro - ceci permettant l'usage de hautes doses de fer - ont cependant utilisé cette technique (12, 201, 306). Les modes de calcul sont les suivants :

Le volume plasmatique total est déterminé en extrapolant au temps 0 la courbe, linéaire sur papier semi-logarithmique, de la décroissance plasmatique de la radio-activité. La valeur théorique obtenue en ce point représente l'activité initiale d'un ml de plasma. L'activité totale injectée est divisée par cette valeur, et il est possible de calculer le volume globulaire en ml à partir de la détermination de l'hématocrite veineux (corrigé par le coefficient fixe habituel (69) pour obtenir l'hématocrite corporel réel).

Le taux de renouvellement plasmatique du fer est calculé à partir du taux du fer sérique au moment de l'épreuve (152, 161, 162), de la période de demi-disparition exponentielle du fer et du volume plasmatique. La formule permettant ce calcul est la suivante :

$$TR \text{ (mg/j)} = \frac{0,693 \times t \times VP \times 24}{T}$$

t , taux du fer sérique, s'exprime en mg par ml.

VP , volume plasmatique, s'exprime en ml.

T , période de décroissance du fer plasmatique, s'exprime en heures.

Pour comparer les résultats obtenus d'un sujet à l'autre, il est nécessaire d'exprimer ce taux de renouvellement en mg/j/KG. Les résultats obtenus chez le sujet normal sont alors de 0,35 à 0,55 (52).

Le taux de renouvellement globulaire du fer est égal au taux de renouvellement plasmatique, multiplié par le pourcentage du fer radio-actif injecté, apparu dans les hématies au 10ème-15ème jour de l'épreuve. Connaissant le volume globulaire et la teneur en hémoglobine des hématies, il est facile de calculer la quantité totale de fer hémunique circulant, et, sachant la quantité renouvelée par jour, de calculer la fraction globulaire renouvelée par jour - donc détruite, si l'on admet l'organisme en équilibre.

4 - Insuffisance des modes de calcul classiques pour l'appréciation réelle de l'érythropoïèse -

Ainsi calculés, les divers résultats numériques sont interprétés de la façon suivante : le taux du renouvellement plasmatique du fer est l'index de l'activité érythropoïétique de la moelle si l'on admet que les autres besoins en fer de l'organisme sont négligeables et quantitativement constants d'un sujet à l'autre. Le pourcentage d'incorporation globulaire du fer dans les hématies est fonction de l'importance du pool de réserve du fer par rapport au pool circulant du fer. La vitesse d'apparition du fer dans les hématies est fonction de la vitesse de maturation des érythroblastes et plus précisément, car celle-ci paraît peu variable, de la durée du séjour intra-médullaire des réticulocytes.

Toute cette interprétation exige, on le voit, que le métabolisme du fer obéisse aux données classiques : disparition directe du fer plasmatique vers la moelle et les réserves, absence de destruction précoce d'une fraction des hématies ou de leurs précurseurs, absence d'existence d'une fraction du fer globulaire sous forme non hémnique, absence de modifications du volume total sanguin durant l'épreuve.

Divers arguments, et singulièrement des anomalies dans les résultats escomptés de l'épreuve au radio-fer, exigent de discuter ces faits classiques.

a) Disparition rapide initiale du fer. Erreur de calcul du volume plasmatique.

Le calcul du volume plasmatique, tel que nous en avons donné le principe, n'est pas satisfaisant. Certains auteurs (27) ont noté des différences allant jusqu'à 50 % en plus ou en moins par rapport à la masse sanguine calculée par d'autres méthodes dont la validité est éprouvée (P 32, Cr 51, colorants). En comparant la masse sanguine calculée d'après la décroissance plasmatique du fer avec la masse sanguine théorique établie d'après la formule de LORENTZ, ou avec celle calculée d'après la dilution circulante des hématies marquées au chrome 51, nous avons obtenu les résultats suivants : dans 12 cas, équivalence, à + ou - 10 % près, de la masse sanguine théorique à la masse sanguine calculée; dans 3 cas, masse calculée inférieure de 10 à 20 % à la masse théorique; dans 9 cas, masse calculée supérieure de 10 à 40 %

à la masse théorique. L'inconstance des résultats fait que nous n'utilisons actuellement dans nos calculs que la masse sanguine théorique ou celle que fournit la détermination par le radio-chrome ou les colorants non diffusibles.

L'explication des résultats est sans doute la suivante. Dans les premières minutes, une certaine fraction du fer disparaît très vite, ce qui fait que l'extrapolation au point 0 de l'exponentielle ultérieure aboutit à une sous-estimation de la radio-activité initiale de l'unité de volume du plasma, et ipso-facto à une surestimation de ce volume.

La disparition rapide initiale du fer peut être due à deux phénomènes. Le premier, fréquemment observé au cours des hémochromatoses, est l'insuffisance de liaison fer-protéine dans les cas où la capacité de saturation du fer est insuffisante. L'étude expérimentale faite chez des animaux surchargés en fer avant l'épreuve a montré que le fer non lié, d'une part disparaissait très rapidement du plasma, d'autre part que l'utilisation de ce fer non lié par les réticulocytes en culture était proportionnellement inférieure à celle du fer lié aux γ -globulines (250).

Le second phénomène est d'ordre physico-chimique. Lors du mélange du sel de fer, à pH bas, au plasma, il se forme une fraction d'hydroxyde de fer colloïdal qui disparaît rapidement du plasma, sans doute bloqué par le système réticulaire. Son utilisation ultérieure pour l'érythropoïèse est mal précisée.

b) Association de deux exponentielles dans la courbe de décroissance du radio-fer.

L'étude expérimentale de la courbe de disparition plasmatique du fer nous a montré qu'il n'existe pas qu'une exponentielle. Les courbes prolongées montrent l'existence de deux exponentielles successives, dont la seconde est de période longue, et d'importance variable. Ce phénomène a été étudié expérimentalement chez le lapin par PAOLETTI (250) qui a montré la quasi-constance de deux courbes exponentielles associées et qui semble admettre une proportionnalité entre l'importance relative de la forme "lente" et sa constante de renouvellement. Cet auteur suggère la possibilité de deux

liaisons chimiques du fer dans le plasma; cependant, il n'a pas été pratiqué d'électrophorèse avec auto-radiographie chez tous les animaux étudiés. Nous discuterons plus loin une autre hypothèse, plus vraisemblable, à ce sujet.

Chez l'homme, les courbes de disparition du fer plasmatique sont rarement prolongées suffisamment pour qu'une seconde exponentielle se révèle. Seuls quelques auteurs (260, 290, 319), ont publié de telles courbes dans quelques cas de polyglobulies et d'anémie pernicieuse. Nous avons recherché un tel phénomène chez 9 malades atteints d'affections variées (leucoses chroniques, maladie de HODGKIN, néoplasies, polyglobulie, pancytopenie idiopathique chronique). Nous l'avons observé 7 fois (Tableau 4).

c) Tentative de calcul du taux de renouvellement plasmatique du fer à partir de la constatation de deux exponentielles. Hypothèse d'un pool labile du fer.

Une constatation souvent avancée doit être rapprochée de ce phénomène. Dans diverses affections, il a pu être montré que le calcul du taux de renouvellement plasmatique du fer rendait compte de façon excessive de l'érythropoïèse réelle, telle que peut l'exprimer le taux des réticulocytes. Le calcul de l'érythropoïèse à partir de la durée de vie des hématies marquées et le pourcentage de renouvellement quotidien du fer auraient fait songer à une hémolyse exagérée dont il n'existait nul autre stigmate. C'est pour résoudre cette anomalie qu'on avait supposé, notamment dans les polyglobulies, l'existence de deux populations d'hématies, dont l'une à durée de vie très courte (17, 173, 266).

	Première Courbe		Seconde Courbe	
1. Pancytopenie idiopathique	0,82	40 mn	0,18	10 h
2. Maladie de HODGKIN	0,93	55 mn	0,07	10 h
3. Pancytopenie idiopathique	0,97	40 mn	0,03	7 h 30
4. Néoplasie gastrique	0,97	20 mn	0,03	11 h
5. Polyglobulie	0,94	25 mn	0,06	6 h
6. Maladie de HODGKIN	0,38	30 mn	0,62	20 h
7. Anémie hypochrome	0,95	24 mn	0,05	2 h 30
8. Leucose myéloïde chronique	1	85 mn		
9. Néoplasie gastrique	1	30 mn		

Tableau 4 - Mise en évidence d'une double exponentielle dans la courbe de décroissance du radio-fer plasmatique

Ces anomalies, caractérisées essentiellement par une valeur excessive du taux de renouvellement du fer plasmatique, peuvent relever d'une double explication : dans la première, on peut admettre qu'une partie du fer disparu du plasma n'est pas destiné aux érythroblastes de la moelle ; dans la seconde, on peut supposer qu'une partie des érythroblastes n'arrive pas à l'âge adulte. Ces deux hypothèses seront étudiées successivement, tant sur le plan théorique qu'expérimental.

Il est possible de considérer (258, 290) qu'il n'existe pas seulement deux pools mobiles du fer, s'alimentant l'un l'autre : le pool plasmatique et le pool érythroblastique et érythrocytaire, les pertes étant équilibrées par les apports alimentaires. On peut admettre qu'un troisième pool, mobile, s'interpose en partie entre les deux premiers, ce pool étant en équilibre avec le pool plasmatique par des échanges constants. Ce pool pourrait représenter une fraction mobile des réserves, peut-être hépatosplénique, ou peut être médullaire.

d) Résolution mathématique du schéma exposé -

Nous avons supposé qu'un tel schéma existait et appelé Q_1 le pool plasmatique, Q_2 le second pool mobile, Q_3 le pool érythroblastique et érythrocytaire. Nous avons admis - c'est tout au moins le cas dans le test radio-actif au radio-fer -, que seul le pool Q_1 était alimenté. Ce pool Q_2 serait susceptible de se déverser en partie directement vers les érythroblastes (Q_3), en partie dans Q_1 . Celui-ci, d'une part fournit à la moelle active (Q_3), et d'autre part, étant en équilibre avec Q_1 , lui restitue une partie du fer. Pour la simplification des calculs, nous avons admis qu'à tout instant, l'équilibre $Q_1 - Q_2$ était réalisé. Le pool mobile Q_2 du fer peut n'être pas d'ailleurs unique, mais constitué de différentes fractions avec échange constant du fer entre ces fractions. Sur le plan de l'analyse physiologique ces fractions paraissent se fondre, et sur le plan mathématique, la même loi de variation s'appliquera à ces fractions séparées et à un pool unique, à condition qu'on imagine le mélange comme instantané.

La quantité qui quitte Q_1 à tout instant t est égale à une fraction f de Q_1 , soit $f_1 Q_1$; elle se divise en deux parties, l'une joignant la moelle égale à $K_1 f_1 Q_1$, l'autre gagnant Q_2 égale à $(1 - K_1) f_1 Q_1 = K_2 f_2 Q_2$. De même, les quantités quittant Q_2 à tout instant sont, vers la moelle $K_2 f_2 Q_2$ et vers le pool Q_1 , $\bar{K}_2 f_2 Q_2$.

La quantité qui gagne effectivement Q_3 dans ce laps de temps est donc égale à $K_1 f_1 Q_1 + K_2 f_2 Q_2$. Or $K_2 f_2 Q_2 = (\bar{K}_1 f_1 Q_1) K_2$. On peut donc écrire :

$$\begin{aligned} \bar{K}_1 K_2 f_1 Q_1 &= \bar{K}_1 (1 - \bar{K}_2) f_1 Q_1 \\ &= (\bar{K}_1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1 \\ &= (1 - K_1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1 \end{aligned}$$

La quantité totale fournie à l'érythropoïèse sera :

$$K_1 f_1 Q_1 + (1 - K_1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1 = (1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1 \quad (1)$$

Cette valeur $(1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1$ constituera donc le taux réel de fer fourni à l'érythropoïèse.

Dans le cas où un traceur est introduit dans le pool Q_1 , ce qui est le cas de l'expérience, on peut écrire :

$$\frac{dQ_1}{dt} = -K_1 f_1 Q_1 - \bar{K}_1 f_1 Q_1 + \bar{K}_2 f_2 Q_2$$

$$\text{ou} \quad \frac{dQ_1}{dt} + f_1 Q_1 = \bar{K}_2 f_2 Q_2 \quad (2)$$

$$\text{de même} \quad \frac{dQ_2}{dt} + f_2 Q_2 = \bar{K}_1 f_1 Q_1 \quad (3)$$

De l'équation (2), on peut tirer :

$$Q_2 = \frac{1}{\bar{K}_2 f_2} \left(\frac{dQ_1}{dt} + f_1 Q_1 \right)$$

et en dérivant :

$$\frac{dQ_2}{dt} = \frac{1}{\bar{K}_2 f_2} \left(\frac{d^2 Q_1}{dt^2} + f_1 \frac{dQ_1}{dt} \right)$$

En remplaçant $\frac{dQ_2}{dt}$ par sa valeur dans l'équation (3), on obtient

$$\frac{1}{\bar{K}_2 f_2} \left(\frac{d^2 Q_1}{dt^2} + f_1 \frac{dQ_1}{dt} \right) + f_2 Q_2 = \bar{K}_1 f_1 Q_1$$

ou

$$\frac{1}{\bar{K}_2 f_2} \left(\frac{d^2 Q_1}{dt^2} \right) + \frac{1}{\bar{K}_2 f_2} (f_1 + f_2) \frac{dQ_1}{dt} + \left(\frac{f_1}{\bar{K}_2} - \bar{K}_1 f_1 \right) Q_1 = 0$$

ce qui peut s'écrire :

$$\frac{1}{\bar{K}_2 f_2} x^2 + \frac{1}{\bar{K}_2 f_2} (f_1 + f_2) x + \frac{f_1}{\bar{K}_2} - \bar{K}_1 f_1 = 0$$

ou :

$$x^2 + (f_1 + f_2) x + f_1 f_2 (1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) = 0 \quad (4)$$

Cette équation est de la forme $ax^2 + bx + c$ et ses racines sont égales à :

$$x' = \frac{-(f_1 + f_2) + \sqrt{(f_1 + f_2)^2 - 4 f_1 f_2 (1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2)}}{2}$$

$$x'' = \frac{-(f_1 + f_2) - \sqrt{\Delta}}{2}$$

$$x' + x'' = -(f_1 + f_2)$$

$$x' + x'' = f_1 f_2 (1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2)$$

Expérimentalement, l'équation qui résout la courbe obtenue est de la forme :

$$\dot{Q}_1 = Q_0 \left(a_1 e^{-\lambda_1 t} + a_2 e^{-\lambda_2 t} \right)$$

et il est possible de calculer les valeurs numériques de a_1 , a_2 , λ_1 , et λ_2 . Dans cette équation, - 1 et - 2 sont les racines x' et x'' de l'équation (4).

Donc : $\lambda_1 + \lambda_2 = f_1 + f_2$

$$\lambda_1 \lambda_2 = f_1 f_2 (1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) \quad \text{ou} \quad 1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2 = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{f_1 f_2}$$

$$\text{et } a_1 + a_2 = 1$$

Il est encore nécessaire de calculer les valeurs a_1 et a_2 . Ceci est possible en considérant qu'au temps $t = 0$, la valeur $\bar{K}_2 f_2 Q_2$ est nulle.

Donc : $\frac{dQ_1}{dt} + f_1 Q_0 = \bar{K}_2 f_1 Q_1 = 0$

L'équation générale $Q_1 = Q_0 (a_1 e^{-\lambda_1 t} + a_2 e^{-\lambda_2 t})$ peut être dérivée et donne :

$$\frac{dQ_1}{dt} = -Q_0 (a_1 \lambda_1 e^{-\lambda_1 t} + a_2 \lambda_2 e^{-\lambda_2 t})$$

et au temps $t = 0$

$$\frac{dQ_1}{dt} = -Q_0 (a_1 \lambda_1 + a_2 \lambda_2) = -t_1 Q_0$$

D'où on peut écrire : $t_1 = a_1 \lambda_1 + a_2 \lambda_2$

De cette équation, il est possible de tirer a_1 , sachant que $a_2 = 1 - a_1$

On obtient : $a_1 = \frac{f_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}$

En remplaçant λ_1 et λ_2 par leur valeur, on obtient :

$$a_1 = \frac{f_1 - f_2 + \sqrt{\Delta}}{2\Delta} \quad \text{et} \quad a_2 = \frac{-(f_1 - f_2) + \sqrt{\Delta}}{2\Delta}$$

De ces équations, l'on tire :

$$\lambda_1 - \lambda_2 = \sqrt{\Delta} \quad \text{et} \quad a_1 - a_2 = \frac{f_1 - f_2}{\sqrt{\Delta}}$$

ce qui permet d'obtenir : $f_1 - f_2 = (a_1 - a_2)(\lambda_1 - \lambda_2)$

Ce système d'équation permet de calculer la valeur numérique de $(1 - K_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1$, considéré plus haut comme le taux de renouvellement plasmatique du fer effectivement délivré à la moelle active. Ce taux s'exprimera en unités de poids par unité de temps choisie pour la détermination expérimentale λ_1 et λ_2 .

e) Vérification indirecte du mode de calcul proposé -

La valeur de cette représentation schématique peut être vérifiée expérimentalement.

D'une part, il est possible de calculer, à partir du taux d'incorporation globulaire maximum du fer, la quantité de fer effectivement délivrée à la moelle. Or, celle-ci est égale à $(1 - \bar{K}_1 \bar{K}_2) f_1 Q_1$ selon la formule

adoptée et la valeur $(1 - K_1 K_2) f_1 = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{f_2}$

toutes quantités calculées expérimentalement.

Il est donc possible de vérifier la validité de ce mode de calcul en vérifiant si le volume sanguin ainsi calculé à partir du taux du fer sérique est égal à celui déterminé par des méthodes directes.

Une autre vérification possible, employée par SHARNEY (290) qui utilise un modèle du même type, est de comparer le renouvellement quotidien des hématies calculé d'après cette méthode, avec celui prouvé par le marquage des hématies au chrome 51.

Il a été prouvé, notamment dans des cas de polyglobulies, que ce schéma donnait une appréciation sans doute plus réelle que les schémas classiques de la réalité du renouvellement du fer plasmatique destiné à l'érythropoïèse.

f) Caractère non valable de l'hypothèse de réutilisation rapide de fer d'hémoglobine précocément détruite. Etude mathématique.

La seconde hypothèse s'appuie sur l'existence certaine de "globules à vie courte", ou tout au moins de précurseurs de l'hémoglobine, détruits dans la moelle avant de pénétrer dans la circulation sous forme de globules mûrs viables. Nous discuterons plus loin ce phénomène et de sa signification. Il pourrait être admis que le fer libéré est restitué au plasma, sous forme de fer lié, et suit alors le même destin que la portion non encore utilisée du fer, marquée présente à cet instant.

Nous avons fait l'étude mathématique de ce phénomène, afin d'obtenir la courbe théorique et de la confronter aux courbes expérimentales.

Si on appelle q_1 , la quantité de traceur présente dans le plasma à l'instant t , et q_2 la quantité présente dans la moelle au même instant, on peut écrire que dq_1 est la quantité de fer délivrée à la moelle pendant l'instant dt ; dq_2 est la quantité de radio-activité qui gagne le plasma par destruction précoce des érythrocytes.

On peut d'autre part supposer que les deux phénomènes obéissent à des lois exponentielles :

$$\Delta q_1 = -\lambda_1 q_1 \Delta t$$

et

$$\Delta q_2 = -\lambda_2 q_2 \Delta t$$

On peut enfin écrire l'équation $q_2 = Q_0 - q_1$, où Q_0 est la quantité totale de traceur injectée.

On peut ainsi écrire les équations :

$$(1) \quad \Delta q = -\lambda_1 q_1 \Delta t + \lambda_2 q_2 \Delta t$$

$$(2) \quad q_2 = Q_0 - q_1$$

$$\frac{dq_1}{dt} = -\lambda_1 q_1 + \lambda_2 (Q_0 - q_1) = -(\lambda_1 + \lambda_2) q_1 + \lambda_2 Q_0$$

$$\frac{dq_1}{dt} + (\lambda_1 + \lambda_2) q_1 = \lambda_2 Q_0$$

L'intégration de cette formule aboutit à :

$$q_1 = \frac{\lambda_2 Q_0}{\lambda_1 + \lambda_2} + K e^{-(\lambda_1 + \lambda_2)t}$$

Au temps $t = 0$, $q_1 = Q_0$

$$Q_0 = \frac{\lambda_2 Q_0}{\lambda_1 + \lambda_2} + K \quad \text{et} \quad K = Q_0 \left(1 - \frac{\lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2}\right) = Q_0 \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \lambda_2}\right)$$

d'où

$$q_1 = Q_0 \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2} + \frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \lambda_2} e^{-(\lambda_1 + \lambda_2)t} \right) \quad (3)$$

La courbe ainsi obtenue est de forme exponentielle simple et tend vers une valeur constante positive, égale à $Q_0 \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2} \right)$

Cette courbe ne correspond donc pas avec les constatations expérimentales.

L'hypothèse d'une réapparition du fer médullaire dans le plasma n'explique donc pas les phénomènes observés au niveau du plasma.

L'hypothèse d'un système de deux pools mobiles du fer rend donc mieux compte, dans les schémas mathématiques utilisés, de la constatation expérimentale d'une double courbe exponentielle de disparition du fer plasmatique. Le calcul du taux de renouvellement plasmatique du fer doit donc, à notre sens, être corrigé selon les équations indiquées, avant de pouvoir être considéré, comme il a été indiqué, comme un " index de l'érythropoïèse "

(53, 320). Les calculs numériques indiqués dans le tableau 5 indiquent la différence entre le calcul conduit selon ces données et le calcul conduit selon l'équation classique de HUFF.

5 - Existence d'une fraction globulaire à vie très courte. Importance de ce phénomène pour le calcul du taux de renouvellement globulaire du fer -

Divers documents cliniques et expérimentaux donnent à penser qu'un phénomène important pourrait jouer dans le métabolisme normal et pathologique du fer : c'est l'existence d'une fraction de " globules à vie courte ". Nous entendons sous ce nom une fraction des hématies ou de leurs précurseurs qui n'aboutiraient pas à maturation normale.

Des arguments cliniques sont les suivants : dans un certain nombre d'affections, il a été montré que le taux du renouvellement globulaire du fer était bas ou normal, de même que le chiffre de la réticulocytose en valeur absolue, alors qu'au contraire, le renouvellement plasmatique du fer était élevé. Ceci est le cas de l'anémie de BIERMER non traitée (319), de la maladie de COOLEY (303); nous l'avons constaté dans deux cas sur trois de maladie de FANCONI (34). Ces constatations s'accordent avec l'existence de malformation dans la maturation médullaire, visible sur les lames. BAILEY (17), étudiant les courbes d'apparition du fer dans les hématies et celles de fixation du chrome dans la rate après l'injection de globules marqués, note dans deux cas de thalassémie des images qui sont très en faveur d'un tel phénomène. Nous - même , étudiant 31 cas de pancytopenie idiopathique chronique, avons trouvé 12 fois un tel contraste, alors même qu'il n'existait pas de trouble morphologique net de la maturation médullaire érythropoïétique.

Des travaux expérimentaux ont montré la possibilité d'un trouble de la synthèse hémoglobinique chez l'animal intoxiqué par le fluorure de sodium et le plomb, réalisant une anémie avec moelle riche, hypersidérémie et réticulopénie (22, 23).

Les travaux de LONDON, SHEMIN, et RITTENBERG d'une part, de GRAY et NEUBERGER d'autre part, montrent qu'il existe, même chez le sujet normal,

une excrétion de stercobiline marquée à l'azote 15 dans les 10 jours qui suivent l'ingestion ou l'injection d'acide aminé marqué par cet isotope lourd. Il a été montré que cette excrétion était plus élevée dans l'anémie pernicieuse, la drépanocytose, la porphyrie, cas où l'on soupçonne une destruction cellulaire ou de l'hémoglobine précoce. Les calculs de LONDON aboutissent à un chiffre élevé pour cette perte précoce : 11 % chez un sujet normal, 41 % dans un cas d'anémie pernicieuse (142, 211, 212, 213, 214).

Taux du renouvellement plasmatique calculé :

<u>selon une exponentielle simple</u>		<u>selon le mode de calcul indiqué</u>
1.	30 mg/j	21 mg/j
2.	112 mg/j	70 mg/j
3.	52 mg/j	44 mg/j
4.	150 mg/j	120 mg/j
5.	400 mg/j	230 mg/j
6.	84 mg/j	33 mg/j
7.	47 mg/j	38,5 mg/j

Tableau 5 - Modification du taux de renouvellement plasmatique du fer, selon le mode de calcul utilisé.

Chez l'animal, PAOLETTI a signalé qu'au moins chez le sujet saigné, il existait deux pics successifs dans la radio-activité sanguine initiale et dans la radio-activité médullaire (250) ; l'importance de cette érythrocytolyse et de cette érythroblastolyse qu'il suppose n'est pas précisée dans ce travail qui confirme la courbe publiée par DREYFUS, KRUH et SCHAPIRA sur 2 des 4 animaux (107).

Chez l'homme, il ne semble pas qu'un phénomène du même ordre ait été systématiquement recherché ; la plupart des courbes publiées en effet se contentent d'un point au 1^{er} et au 2^{ème} jour, alors que le phénomène, pour être observé, exige au moins un point toutes les 4 à 6 heures, de la 10^{ème} à la 30^{ème} heure après l'injection du traceur.

Nous avons, chez 8 sujets atteints d'affections variées, pu réaliser une telle exploration ; celle-ci a montré chez cinq d'entre eux un pic initial de la radio-activité globulaire, suivi d'une chute, puis d'une remontée ; la partie la plus basse de la courbe se trouvait à la 15^{ème} ou 20^{ème} heure. Dans les trois autres cas, il existait un plateau intermédiaire entre la montée initiale et celle qui débute à la 30^{ème} heure environ.

Ce phénomène ne peut être expliqué que par une destruction d'une fraction des réticulocytes ayant capté le fer dans les premières heures qui ont suivi l'injection du traceur. Ultérieurement, même si les réticulocytes nés des érythroblastes présents au début de l'épreuve sont en partie détruits dans le sang, ce phénomène ne peut apparaître à cause de l'afflux croissant des jeunes générations d'hématies. Il est donc certain qu'une fraction des hématies n'arrive pas à maturité. Mais il est difficile de déterminer le destin du fer dans de tels cas.

On pourrait supposer que celui-ci est immédiatement réemployé à l'édification de nouveaux globules, la destruction se faisant surtout dans la moelle et la cellule réticulaire livrant le fer aux érythroblastes jeunes. C'est ce que ferait admettre l'image obtenue au microscope électronique de BESSIS (37, 67), notamment dans les affections relatées ci-dessus. Mais dans ces conditions, l'incorporation globulaire serait seulement ralentie par la destruction précoce d'une fraction des globules, et elle atteindrait finalement les 80 % normaux après un délai plus ou moins long selon la durée du cycle supplémentaire et l'importance de la fraction globulaire précocément détruite.

Le plus probable est qu'une fraction au moins du fer libéré rejoint le pool labile extra-plasmatisque dont nous avons postulé plus haut l'existence. De là, le fer pourrait, soit regagner lentement la moelle, soit gagner les réserves. Ceci paraît en accord avec les constatations que nous avons faites d'une augmentation modérée de la radio-activité hépatique dans les jours qui suivent l'injection du traceur, dans plusieurs cas de pancytopenie idiopathique chronique.

6 - Complexité de l'équilibre dynamique du fer telle que la révèle l'épreuve au fer 59 -

L'équilibre du fer serait ainsi beaucoup plus complexe qu'il paraissait initialement. Non seulement un pool labile s'interposerait en partie entre plasma et moelle, en équilibre avec le plasma par échange permanent, mais encore il pourrait être alimenté par une fraction du fer des globules détruits précocément et pourrait être directement en relation avec le fer des réserves. Cette fraction du fer constituerait ainsi une véritable " plaque tournante " du métabolisme du fer.

Cette conception mérite encore d'être appuyée par des arguments expérimentaux. Les lois mathématiques seraient à préciser à ce sujet.

Toutes ces restrictions, toutes ces incertitudes, ne peuvent pas empêcher que l'exploration de l'érythropoïèse à l'aide du fer radio-actif est de toutes les quatre que nous avons exposées la plus riche de possibilités. En ce qui concerne la simple exploration quantitative de l'érythropoïèse, le taux quotidien du renouvellement plasmatique du fer est, à condition sans doute d'y ajouter la restriction mathématique que nous avons longuement discutée, un index **très valable** de l'érythropoïèse potentielle. Le taux de renouvellement globulaire du fer représente l'érythropoïèse réelle et cette différence est un test significatif des troubles de la synthèse de l'hémoglobine. L'évolution de la radio-activité au niveau des os, de la rate, du foie indique le siège et le degré de l'érythropoïèse ; elle est particulièrement utile pour le diagnostic des myélofibroses (227) et peut indiquer certains mouvements du fer à destination des réserves (155).

CONCLUSION

Les quatre méthodes d'exploration quantitative de la moelle sont toutes complémentaires.

L'étude de la réticulocytose, le calcul de la production médullaire à partir du taux de destruction des hématies marquées, le calcul du taux de renouvellement globulaire du radio-fer explorent l'érythropoïèse réelle, ou efficace. Aucune d'entre elles, nous l'avons vu, n'est formelle. Le chiffre de la réticulocytose donne une valeur souvent excessive de l'érythropoïèse réelle. Le calcul de la production médullaire à partir du taux quotidien de destruction aboutit à un chiffre qui n'est valable que pour la durée de l'épreuve elle-même. Le taux du renouvellement globulaire du fer est hautement influencé par les problèmes non résolus de la cinétique du fer à partir du plasma, et les calculs que nous avons proposés n'en sont qu'une approche.

L'étude de l'érythroblastose médullaire et l'étude de la disparition plasmatique du radio-fer sont des tests de l'érythropoïèse potentielle, et par conséquent non toujours directement liés avec la libération médullaire réelle qui compte seule pour la réparation d'une anémie.

La comparaison de ces deux types d'épreuves est par elle-même instructive. Elle prouve l'existence de troubles qualitatifs de la maturation médullaire et de l'hémoglobino-formation.

L'emploi de toutes ces méthodes permet donc : d'une part de chiffrer approximativement l'érythropoïèse en regard de l'hémolyse et de définir des insuffisances médullaires relatives et absolues, d'autre part de distinguer dans les insuffisances médullaires la part des troubles quantitatifs et qualitatifs. Ce sont ces faits que nous avons étudiés dans un certain nombre de cas cliniques.

ETUDE DE QUELQUES CAS CLINIQUES

D'INSUFFISANCE ABSOLUE OU RELATIVE DE L'ERYTHROPOIESE

Utilisant essentiellement les test dont nous avons indiqué les limites de validité, nous avons exploré une centaine de malades présentant une anémie. Nous nous sommes efforcés de réunir, pour chaque malade, les données concernant l'érythropoïèse et l'érythrodestruction. Cette dernière était, dans toute la mesure du possible, appréciée par le marquage au chrome radioactif des hématies normales et des hématies du sujet lui-même, et par la mesure de l'évolution de la séquestration splénique du traceur.

Nous tenterons de définir le concept d'insuffisance médullaire relative à côté du concept d'insuffisance médullaire absolue. Nous discuterons notamment l'insuffisance médullaire de diverses affections que nous avons pu étudier sur un certain nombre d'observations, notamment la pancytopénie chronique idiopathique et les anémies idiopathiques réticulopéniques à moelle riche, les anémies par insuffisance médullaire congénitale (maladie de BLACKFAN-DIAMOND et de FANCONI), les anémies hémolytiques congénitales et acquises. Les caractères de l'insuffisance médullaire des cancers et leucémies et de l'irradiation seront brièvement envisagés.

Cette étude montre que, dans la plupart des cas, ni l'insuffisance médullaire ni l'hémolyse ne sont pures, que dans les insuffisances médullaires il faut tenir compte de l'hémolyse et que la splénectomie peut valablement être discutée, et qu'à l'inverse dans les maladies hémolytiques l'insuffisance médullaire a sa part dans la pathogénie de l'anémie.

LE CONCEPT D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE ABSOLUE ET

D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE RELATIVE

Il paraît clair que le maintien d'un équilibre hématologique satisfaisant résulte à la fois de l'érythropoïèse et de l'érythrodestruction. Toute insuffisance médullaire sera exagérée s'il existe une hémolyse excessive, qui pourrait elle-même résulter de la production par la moelle malade d'hématies dystrophiques à vie courte. De même, une hémolyse excessive fera apparaître une anémie si la moelle est incapable de s'hyperplasier suffisamment pour pallier l'érythrodestruction ; une comparaison très valable est donnée par l'insuffisance coronarienne compensée chez un sujet normal et qui se décompense à l'apparition d'une hyperthyroïdie.

Ces conceptions ont cependant été rarement exposées et la plupart des auteurs ont eu tendance à admettre, au cours des syndromes hématologiques, l'une ou l'autre des deux étiologies, et non une combinaison de l'une et l'autre, à l'origine des cytopénies. Cependant, le livre de CAZAL (70) exposant les limites de réaction de la moelle et la revue générale de MOORE (236) font état de ces notions.

1 - Insuffisance médullaire absolue -

Nous entendrons sous le nom d'insuffisance médullaire absolue les cas où la production réelle de la moelle est inférieure à celle d'un sujet de même âge et poids, en état d'équilibre hématologique et dont la durée de survie des érythrocytes est normale.

2 - Insuffisance médullaire relative -

L'insuffisance relative sera celle où la production médullaire est supérieure à la normale, mais inférieure à celle qui serait nécessaire pour pallier une destruction excessive, c'est à dire maintenir malgré celle-ci un volume globulaire stable et constant.

Deux types d'insuffisance médullaire relative sont à distinguer.

Le premier est celui où la moelle s'est hyperplasiée au maximum des possibilités physiologiques reconnues comme normales et est malgré cela débordée par une destruction très considérable.

Le second est celui où l'hyperplasie médullaire existe, mais inférieure à ces limites, et est débordée par une hémolyse qu'une moelle s'hyperplasant normalement aurait pu compenser ; certes, le chiffre des réticulocytes circulants et l'érythroblastose médullaire sont élevés, mais les calculs que permettent les méthodes isotopiques mettent en évidence la médiocrité de la réaction érythroformatrice. Ce sont effectivement ces méthodes qui ont permis de préciser la part réelle de ce phénomène d'insuffisance médullaire relative dans nombre de cas où l'hémolyse paraissait jusqu'ici le fait unique.

3 - Limites physiologiques de l'hyperplasie médullaire -

Les limites de l'hyperplasie médullaire possible sont en réalité mal précisées. Les chiffres de CROSBY, admettant une multiplication possible maxima de 6 à 8 fois la normale chez l'adulte, et de deux à quatre fois chez le jeune enfant, sont généralement admis (81). Nous avons cependant trouvé, dans un cas de maladie de MINKOVSKI-CHAUFFARD chez un enfant de dix ans, une production médullaire de 7,7 fois la normale, et chez deux adultes de 10 et 10,5 fois la normale ; ces chiffres ont été obtenus par calcul de la production médullaire d'après la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 et étude des variations du volume globulaire pendant l'épreuve, comme il a été exposé plus haut.

Ces notions ne s'appliquent effectivement qu'à l'insuffisance quantitative de l'érythropoïèse. Celle-ci peut être liée à un trouble qualitatif du fonctionnement médullaire : troubles de la synthèse de l'hémoglobine, troubles de la maturation érythroblastique, destruction précoce d'une fraction des érythroblastes ou des hématies jeunes, éventuel trouble de la cytodiasé. Les diverses épreuves que nous avons discutées aux chapitres précédents permettent, bien qu'insuffisamment, de se faire une idée du caractère purement quantitatif ou du caractère qualitatif de l'insuffisance médullaire.

4 - Observations -

B..... Gaston, âgé de 55 ans, est atteint d'une insuffisance médullaire chronique d'origine toxique. Le chiffre des érythroblastes médullaires est de 7 %, le chiffre des réticulocytes est de 1 % pour 3 millions d'hématies par mm³. Le taux de la bilirubinémie et l'excrétion de la stercobiline sont normales. Le taux du renouvellement plasmatique quotidien du fer est de 0,30 mg/kg/jour et le pourcentage de l'incorporation globulaire est de 45 %. La durée de survie des hématies marquées au chrome est normale (temps de demi-disparition, 28 jours) et la production médullaire calculée comparée à la production normale d'un sujet de même âge et de même poids est de 0,65. Il existe dans ce cas une insuffisance absolue de l'érythropoïèse sans hémolyse excessive.

C..... Eva présente une anémie depuis deux ans, à laquelle s'est ajoutée récemment une leucopénie et une thrombocytopénie modérée. Il existe une érythroblastopénie à 8 % et une réticulopénie à 25.000 éléments par mm³. Le calcul de la production médullaire à partir de la survie des hématies auto-transfusées aboutit à une production vraie de 0,6 par rapport à la production normale. Il existe une hémolyse nette ; le temps de demi-disparition des hématies marquées auto-transfusées est de 14 jours ; la production de compensation eut été de 4,5 par rapport à la production normale.

L..... Georges est atteint d'une anémie par insuffisance rénale avec réticulocytose de 30.000 éléments par mm³ et érythroblastopénie à 9 %. Il existe une hémolyse excessive des hématies marquées auto-transfusées dont le temps de demi-disparition est de 19 jours, soit une destruction de 2,4 % par jour. Les calculs montrent que la production vraie est de 0,8 et la production de compensation de 2,9. Dans ces deux cas, il existe une insuffisance médullaire absolue aggravée par une hyperhémolyse.

U..... Gaston, âgé de 28 ans, présente une anémie au cours d'une maladie de HODGKIN. Son chiffre d'hématies est de 3.700.000 par mm³ ; la réticulocytose est de 100.000 par mm³ ; la moelle paraît riche sur les frottis, mais le chiffre des érythroblastes n'est que de 10 %. La bilirubinémie indirecte est de 5 mg /^{oo}, l'excrétion de stercobiline est de 260 mg par 24 heures. L'auto-transfusion d'hématies marquées au chrome 51 montre une destruction quotidienne de 3,7 %. La production médullaire vraie au cours de l'épreuve est de 4,9, la production de compensation de 5,1. Il s'agit dans ce cas d'une maladie hémolytique pratiquement compensée pendant l'épreuve.

C..... Marc est atteint d'une maladie de MINKOVSKI-CHAUFFARD ; la destruction quotidienne des hématies marquées est de 12,5 % par jour. Les calculs montrent une production vraie égale à 7,7 fois la normale, alors que la production de compensation eut été de 14,1 fois la normale. Il existe dans ce cas une insuffisance médullaire relative, l'hyperplasie médullaire ayant cependant atteint les limites physiologiques d'expansion.

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE PURE DES MYELOPENIES DUES AUX RADIATIONS ET AUX PRODUITS TOXIQUES RADIO-MIMETIQUES

Les aplasies toxiques, dues à des produits toxiques radio-mimétiques, et celles liées à la radio-thérapie, ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux concernant leur mécanisme et les essais de protection contre ces agents. L'insuffisance médullaire, dans ces cas, paraît absolue, liée à un simple déficit quantitatif en érythroblastes. Ceci distingue fondamentalement une telle anémie de la plupart des insuffisances médullaires, plus ou moins associées à un élément hémolytique, et que nous envisagerons plus longuement.

1 - Caractères de l'insuffisance médullaire expérimentale due aux radiations et aux poisons radio-mimétiques -

La grande sensibilité des érythroblastes à l'irradiation est connue de longue date puisque LACASSAGNE et LAVEDAN (199) notaient dès 1924 l'existence de lésions nucléaires à leur niveau après exposition aux rayons X. L'effet anti-mitotique de ces agents est très rapide ; KNOWLTON et WINDER (195) notent en effet que 6 minutes après irradiation de 400 r le nombre des mitoses des cellules mères de la lignée rouge est réduit de 26 % et qu'après 30 minutes, le taux de mitose est réduit de 77 % . La réticulopénie et l'élévation du taux du fer sérique sont proportionnels à la dose administrée.

Le fer radio-actif a été utilisé in vivo comme test d'érythropoïèse chez l'animal irradié (20, 21, 164, 217). Cette technique permet de montrer que l'érythropoïèse est diminuée au maximum 24 heures après l'irradiation, et que des doses faibles de 5 et 25 r suffisent chez le rat à la déprimer de façon significative. La dépression considérable de l'incorporation du fer au 2ème et au 4ème jour après injection de fer à un animal irradié (400 r) cinq jours auparavant a été signalée dans la partie expérimentale de ce travail (tableau 3) .

Cette insuffisance médullaire se traduit également sur les mouvements du fer radio-actif par une réduction très nette de la vitesse de disparition du radio-fer plasmatique, et une augmentation de la quantité fixée par le foie.

L'étude in vitro de l'incorporation du fer dans les érythroblastes montre que l'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine n'est pas due à une atteinte qualitative des érythroblastes restés intacts, mais à une insuffisance du nombre de ceux-ci (201, 306). Il en est de même lorsqu'on utilise le test d'incorporation de la glycine marquée C 14 (265).

Des anomalies semblables, avec blocage de la mitose érythroblastique et altérations nucléaires profondes, sont observées au cours des aplasies expérimentales par des poisons (uréthane, moutardes azotées, antifoliques, antipurines, benzène, colchicine) dont la toxicité est parallèle, comme pour les radiations ionisantes, à la dose administrée. En ce qui concerne le chloramphénicol, il a été montré expérimentalement qu'il était possible d'entraîner régulièrement une aplasie médullaire en utilisant des doses élevées (197, 298) et qu'en survie, les cellules médullaires avaient une inhibition de leur respiration progressive avec la dose administrée, allant jusqu'à l'inhibition complète (121), cet effet étant vraisemblablement dû à l'action du radical nitro-benzène. Les observations faites chez l'homme, qui suggèrent dans certains cas un mécanisme de sensibilisation, font cependant hésiter à ne classer cette drogue que dans le cadre des poisons radio-mimétiques.

2 - Caractères de l'insuffisance médullaire humaine due aux radiations et aux poisons radio-mimétiques -

L'insuffisance médullaire immédiate ou presque immédiate due à une irradiation massive entraîne une anémie progressive avec réticulopénie. Du fait de la longue durée de vie des hématies, l'anémie apparaît habituellement après l'apparition de l'agranulocytose. Cependant, des hémorragies liées à la thrombose peuvent accélérer l'apparition de l'anémie (80).

Au niveau de la moelle, il est noté, soit une hypoplasie érythroblastique, avec érythroblastopénie portant sur toutes les cellules de la lignée, dans une moelle elle-même très pauvre, soit des troubles de maturation médullaire (5). Ceux-ci se marquent par l'augmentation relative du nombre des érythroblastes basophiles et polychromatophiles par rapport aux cellules acidophiles et par l'existence d'un pourcentage élevé de macroblastes.

Les mêmes altérations médullaires ont été observées chez l'homme au cours d'insuffisances médullaires dues à des poisons radio-mimétiques (145).

L'anémie des accidents du chloramphénicol se manifeste également par une réticulopénie extrême, atteignant quelquefois 0 % (153). La moelle est hypoplasique ou aplasique dans la majorité des observations (30, 141, 291, 332). Mais dans un certain nombre d'observations, l'existence d'un trouble de maturation érythroblastique avec anomalies histologiques nucléaires et cytoplasmiques, a été observée (197, 302, 332).

Nous avons eu l'occasion d'étudier la production médullaire chez deux malades présentant une hypoplasie médullaire modérée par irradiation excessive, en voie d'amélioration, et chez un malade présentant une hypoplasie liée à une thérapeutique excessive par le myleran.

Dans ces trois cas, il existait une insuffisance médullaire absolue, modérée (0,6 ; 0,7 ; 0,75 par rapport à la normale). Ces trois malades ont ultérieurement complètement récupéré leur fonction érythropoïétique.

3 - Caractère pur de l'insuffisance médullaire due aux radiations et aux poisons radio-mimétiques.-

Le problème d'une hémolyse adjointe à l'aplasie a été peu étudiée sur le plan expérimental. Il est à souligner cependant que l'érythrocyte mûr résiste à des doses considérables de radiations (273), que les érythroblastos de la moelle irradiée qui n'ont pas encore terminé la synthèse de leur hémoglobine continuent à incorporer le fer 59, paraissant eux aussi radio-résistants (50), que les cellules injectées à l'animal irradié survivent une durée de temps normale (297). S'il a été noté une discrète réduction de la durée de vie des hématies d'animaux intoxiqués par le benzène (249), divers auteurs insistent sur la double possibilité d'une parasitose par *Bartonella muris* chez le rat devenu aplasique (80) et sur l'existence d'une plaquettopénie responsable de l'anémie apparue à court terme après irradiation (5). L'injection de plaquettes en effet évite cette composante non aplasique de l'anémie (21). De plus, DAVIS ne trouve aucune augmentation de la fragilité osmotique ou mécanique d'hématies d'animaux exposés à des doses de radiations atteignant 20.000 r (80).

Il semble en être de même lors des insuffisances médullaires liées à une intoxication par le chloramphénicol. Quelques observations d'ictère ont été rapportées (291), mais la plupart paraissent en relation, soit avec la résorption de volumineux hématomes, soit avec une septicémie terminale par un germe hémolysant. Dans la majorité des cas où sont rapportés les chiffres de bilirubinémie et d'excrétion de la stercobiline, ceux-ci sont normaux. C'est ce que nous avons également constaté, au long de l'évolution de sept cas que nous avons pu observer. Enfin, la splénectomie, dans les cas où elle a été tentée, n'a paru avoir aucune efficacité (332).

La mesure de la durée de survie des hématies marquées ne paraît pas avoir été étudiée. Dans la plupart des cas, en effet, et notamment dans la quasi-totalité des intoxications par le chloramphénicol, la thrombopénie importante et les hémorragies minimales mais répétées ôtent à la méthode toute espèce de rigueur.

Nous avons pu cependant l'utiliser à trois reprises, au cours de deux hypoplasies médullaires modérées après irradiation, et au cours d'une leucose myéloïde chronique présentant une hypoplasie médullaire due à un surdosage médicamenteux (myleran). Dans les deux premiers cas, la durée de survie des hématies marquées auto-transfusées était normale. Dans le troisième, cette survie était modérément diminuée mais il est dans ce cas difficile d'imputer ce phénomène à l'agent toxique, la maladie elle-même étant susceptible d'entraîner une héperhémolyse de cet ordre.

Les données cliniques et expérimentales permettent de voir dans l'anémie due à l'irradiation, aux agents toxiques radio-mimétiques et au chloramphénicol la résultante d'une atteinte médullaire pure, sans facteur hémolytique surajouté. Cette insuffisance médullaire pure s'oppose à la majorité des insuffisances médullaires qui seront étudiées dans les chapitres suivants de ce travail.

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE RELATIVE DES CANCERS EPITHELIAUX

ET DES MALADIES MALIGNES HEMATOPOETIQUES

En dehors de tout élément hémorragique, l'anémie est fréquemment le symptôme révélateur des cancers épithéliaux. D'autre part, de nombreux cas de leucémies voient leur histoire clinique débiter par un tableau de pancytopenie, avec image médullaire d'aplasie. Enfin, l'anémie est un élément hématologique habituel au cours de la maladie de HODGKIN et des leucoses chroniques ; elle est parfois à ce point à la tête des signes cliniques qu'elle a pu imposer une thérapeutique symptomatique propre, telle que la splénectomie. De très nombreux travaux ont cherché à faire la part de l'aplasie et de l'hémolyse dans la genèse de cette anémie, et dans ce dernier cas de tenter de préciser le siège et la nature globulaire ou extraglobulaire de cette hémolyse.

1 - Existence d'un facteur hémolytique au cours des leucoses. Etude à l'aide des hématies marquées -

L'anémie des leucoses a fait notamment l'objet des travaux de BERLIN (26), BOIRON (42, 45, 286), CROSBY (82), B. DREYFUS (104), JENSEN (184), ROSS (272), qui ont permis de montrer qu'elle n'avait pas pour seule cause l'aplasie secondaire à l'étouffement des centres érythropoïétiques par la prolifération maligne.

L'hémolyse a été testée par les méthodes classiques (dosage de la bilirubinémie et de la stercobiline fécale) et par les méthodes de surveillance de la survie d'hématies normales ou des propres hématies du sujet (méthode d'ASHBY, marquage au C 14 et au Cr 51). Ces méthodes montrent l'existence dans la majeure partie des cas d'une hyperhémolyse. C'est ainsi que la détermination de la durée de vie des hématies du sujet marquées au radio-carbone a permis de reconnaître dans deux des quatre cas de BOIRON (45) une hémolyse que, dans l'une de ces observations, les tests classiques ne permettaient pas de prévoir. Dans cinq cas de HARRIS (155), concernant deux leucoses chroniques et trois maladies de HODGKIN, la durée

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE RELATIVE DES CANCERS EPITHELIAUX

ET DES MALADIES MALIGNES HEMATOPOIETIQUES

En dehors de tout élément hémorragique, l'anémie est fréquemment le symptôme révélateur des cancers épithéliaux. D'autre part, de nombreux cas de leucémies voient leur histoire clinique débiter par un tableau de pancytopenie, avec image médullaire d'aplasie. Enfin, l'anémie est un élément hématologique habituel au cours de la maladie de HODGKIN et des leucoses chroniques ; elle est parfois à ce point à la tête des signes cliniques qu'elle a pu imposer une thérapeutique symptomatique propre, telle que la splénectomie. De très nombreux travaux ont cherché à faire la part de l'aplasie et de l'hémolyse dans la genèse de cette anémie, et dans ce dernier cas de tenter de préciser le siège et la nature globulaire ou extraglobulaire de cette hémolyse.

1 - Existence d'un facteur hémolytique au cours des leucoses. Etude à l'aide des hématies marquées -

L'anémie des leucoses a fait notamment l'objet des travaux de BERLIN (26), BOIRON (42, 45, 286), CROSBY (82), B. DREYFUS (104), JENSEN (184), ROSS (272), qui ont permis de montrer qu'elle n'avait pas pour seule cause l'aplasie secondaire à l'étouffement des centres érythropoïétiques par la prolifération maligne.

L'hémolyse a été testée par les méthodes classiques (dosage de la bilirubinémie et de la stercobiline fécale) et par les méthodes de surveillance de la survie d'hématies normales ou des propres hématies du sujet (méthode d' ASHBY, marquage au C 14 et au Cr 51). Ces méthodes montrent l'existence dans la majeure partie des cas d'une hyperhémolyse. C'est ainsi que la détermination de la durée de vie des hématies du sujet marquées au radio-carbone a permis de reconnaître dans deux des quatre cas de BOIRON (45) une hémolyse que, dans l'une de ces observations, les tests classiques ne permettaient pas de prévoir. Dans cinq cas de HARRIS (155), concernant deux leucoses chroniques et trois maladies de HODGKIN, la durée

de survie des hématies du sujet marquées au Cr 51 était nettement raccourcie (T 50 de 12, 12, 16, 18 et 14 jours). Dans 5 cas de DONOHUE (102) la durée de demi disparition du traceur était de 20, 11, 14, 14 et 15 jours. L'importante statistique de JENSEN (184) utilisant la même technique montre une hémolyse excessive dans 5 sur 7 cas de maladie de HODGKIN (T 50 de 12 à 22 jours) et dans 4 sur 5 cas de leucémie lymphoïde chronique (T 50 de 7 à 18 jours). BOIVIN (46) rapporte le cas de leucoses aiguës sans stigmates biochimiques d'hyperhémolyse et chez lesquels la durée de survie des hématies marquées par le chrome 51 était raccourcie nettement (T 50 de 14 et 15 jours). Des corrélations cliniques avec l'existence d'une splénomégalie (26, 315), l'efficacité de la splénectomie (262) et la séquestration du traceur radioactif dans la rate (155), il semble que la destruction est parfois, mais non dans tous les cas, électivement splénique.

Nous avons eu l'occasion d'étudier la survie des hématies marquées au chrome 51 dans trois cas d'hémopathies malignes chroniques marquées par une anémie.

Dans l'un des cas, il s'agissait d'une maladie de HODGKIN non décompensée avec anémie, résistant à la delta-cortisone, et splénomégalie. La bilirubinémie était de 5 mg %, l'excrétion de stercobiline de 260 mg/24 heures. Cependant, l'auto-transfusion de globules marqués par le Cr 51 montrait une demi-disparition en 14 jours, soit une destruction quotidienne de 3,7 %. Il existait une forte accumulation splénique du traceur : la malade n'a pas accepté une splénectomie.

Les deux autres cas concernent des leucoses lymphoïdes chroniques avec anémie nette, infiltration médullaire importante et splénomégalie sans signe biochimique manifeste d'hyperhémolyse. Dans le premier cas, le temps de demi-disparition des hématies marquées était de 21 jours, dans le second de 19 jours, marquant ainsi une érythrodestruction d'environ 2 % par jour.

Le mécanisme de cette érythrodestruction est peu précisé. La présence d'auto-anticorps est rare. La résistance globulaire osmotique et mécanique, des érythrocytes leucémiques est habituellement normale (46, 315). CROSBY a pu montrer dans plusieurs cas par l'application du test de l'hémolyse à l'étuve l'existence d'un composant hémolytique anormal dans le plasma (82). La survie des hématies normales dans l'organisme leucémique, suivie par la méthode d'ASHBY, était le plus souvent anormale, de façon nette ou modérée (26, 43).

Nous avons pu dans un cas comparer la durée de survie de ses propres hématies et d'hématies étrangères normales marquées par le chrome 51, chez un sujet atteint de leucose lymphoïde chronique. La première technique montrait une disparition de 50 % du traceur en 21 jours, la seconde en 24 jours; dans les deux cas existait une assez nette séquestration hépatique de l'isotope.

2 - Existence d'une insuffisance médullaire absolue ou relative au cours des leucoses -

Ces divers arguments montrent qu'à côté de l'insuffisance érythropoïétique existe une composante hémolytique qui paraît de cause extra-globulaire. L'insuffisance de production n'en existe pas moins, quelquefois absolue, le plus souvent relative.

Ceci apparaît par le calcul de la production médullaire à partir du degré de l'érythrodestruction et des variations du volume globulaire.

Dans les trois observations que nous avons citées, le calcul montrait l'existence d'une hyperplasie médullaire insuffisante pour pallier une hémolyse cependant peu considérable; la production globulaire calculée était respectivement de 2,8, 1,7 et 1,4 par rapport à la normale: la production de compensation eut dû être de 4,6, 2,9 et 2,3.

Ces notions sont précisées par l'étude des mouvements du fer radioactif. Au cours de 5 leucoses aiguës, SCHAPIRA et coll. (286) trouvent un taux de renouvellement plasmatique de 0,45 à 3,3 mg/kg/jour; le pourcentage de l'incorporation globulaire est normal dans quatre cas (56 et 68 %) mais très bas (12 %) dans le cas où le renouvellement plasmatique était très élevé. A la lumière des documents discutés plus haut, on peut interpréter les quatre premières observations comme traduisant un fonctionnement quantitativement normal de la moelle malgré l'existence d'une anémie (insuffisance médullaire relative) et dans le dernier un trouble qualitatif de l'érythropoïèse.

Cette première étude d'ensemble est confirmée par des publications ultérieures. BOTHWELL trouve un renouvellement plasmatique du fer légèrement augmenté dans 4 sur 6 leucoses chroniques avec anémie (0,73 à 1,06 mg/100 cm³ de sang) tandis que l'insuffisance médullaire est de type absolu dans les 2 autres (53). Il existe de même une insuffisance médullaire relative dans deux cas publiés par GIBLETT (136), dans six cas dont les

courbes sont présentées par HORST (169), WETHERLEY MEIN (327) trouve une utilisation normale du fer radio-actif par les globules rouges dans les cas de leucoses chroniques et une utilisation insuffisante dans les cas de leucémie aiguë.

Les deux malades atteints de leucémie myéloïde chronique et les deux malades atteints de maladie de HODGKIN avec anémie que nous avons pu étudier par cette technique confirment ces données. Il existait dans les quatre cas une augmentation modérée mais nette du renouvellement plasmatique du fer : le temps de demi-disparition du traceur était respectivement de 45 minutes, 55 minutes, 40 et 35 minutes. Le taux du renouvellement plasmatique du fer était de 0,80 à 1,25 mg/kg/j ; l'insuffisance médullaire n'était donc bien, dans ces quatre cas, que relative.

Les faits montrent ainsi qu'au cours des leucoses aiguës, des leucoses chroniques et de la maladie de HODGKIN, l'anémie est le plus souvent liée à une hémolyse par défaut extra-globulaire avec insuffisance médullaire relative. De cette dernière il est encore impossible de dire si elle est purement quantitative ou s'il s'y associe un trouble qualitatif (trouble de maturation, trouble de la synthèse de l'hémoglobine, destruction précoce d'une partie des précurseurs des érythrocytes). Quelques faits, et notamment la disparition rapide dans le premier jour d'une fraction des réticulocytes marqués circulants, que nous avons signalée dans un chapitre précédent, donnerait à penser que le phénomène qualitatif joue un rôle dans la genèse de l'insuffisance médullaire. En l'absence de documents plus nombreux et plus complets, et notamment d'études portant sur l'incorporation du fer dans des érythroblastes en survie, il est impossible de préciser davantage et plus encore de chiffrer la part de ce phénomène éventuel.

3 - Hémolyse et insuffisance médullaire au cours des cancers épithéliaux -

Le problème paraît exactement semblable en ce qui concerne les cancers épithéliaux où existe une composante hémolytique extra-globulaire. La durée de survie des globules rouges normaux chez le cancéreux était le plus souvent abaissée, et ceci d'autant plus que le cancer était plus évolué (177, 299) ; la survie des globules rouges de cancéreux injectés à des sujets normaux était normale dans 21 épreuves (176) : six comparaisons faites simultanément de la durée de vie des hématies d'un cancéreux chez le sujet lui-même et chez un sujet normal montrent 4 fois une survie égale dans les deux organismes, deux fois une survie plus courte chez le sujet

cancéreux que chez le sujet normal (176).

L'étude du métabolisme du fer radio-actif en cas de cancers épithéliaux montre un taux de renouvellement plasmatique du fer normal ou excessif dans 26 cas sur 45 (177).

Nous avons été amenés à étudier la durée de vie de leurs propres hématies marquées chez cinq sujets atteints de cancers épithéliaux dont le symptôme révélateur était une anémie. Dans quatre cas, il s'agissait d'un cancer du sein opéré avec probabilité de métastases médullaires et dans le dernier de cancer prostatique avec localisations osseuses.

Dans trois cas, il existait une réticulocytose modérée entre 40 000 et 80 000 par mm³, une érythroblastose médullaire discrète entre 20 et 30 %, aucun stigmate biochimique d'hyperhémolyse. Le temps de demi-disparition des hématies marquées auto-transfusées était de 27, 21 et 16 jours ; la production médullaire vraie calculée était respectivement de 1,4, 1,5 et 1,8 pour une production de compensation qui aurait dû être de 1,7 2,3 et 3,7. Chez l'un de ces malades, l'épreuve a compris en outre l'étude de la durée de survie d'hématies normales transfusées à la malade ; cette durée de survie était exactement la même que la durée de survie des hématies de la malade. Dans ces trois cas, il existait donc une insuffisance médullaire relative.

Dans deux cas, la moelle était histologiquement envahie par les cellules malignes. La durée de survie des hématies marquées auto-transfusées était nettement perturbée (temps de demi-disparition du traceur 18 et 13 jours). La production vraie calculée est respectivement de 0,55 et 0,23 contre une production de compensation qui aurait dû être de 4 et 4,7. Il existait donc chez ces deux malades, en plus d'une hémolyse importante, une insuffisance médullaire absolue.

Au cours des cancers épithéliaux, comme des leucoses et des réticuloses malignes, il existe donc une hémolyse excessive, qui paraît due à un défaut extra-globulaire, et une insuffisance médullaire le plus souvent seulement relative mais qui paraît pouvoir devenir absolue dans le cas d'un envahissement de la moelle par les cellules néoplasiques.

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE

AU COURS DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

Au cours des maladies hémolytiques, l'insuffisance médullaire paraît pouvoir être mise en cause par deux mécanismes : insuffisance médullaire aiguë, ou érythroblastopénie aiguë, et insuffisance médullaire relative, par insuffisance de l'expansion de l'érythropoïèse ; dans ce dernier cas, l'anémie est due, soit au débordement par l'intensité de la destruction érythrocytaire d'une production dont l'expansion a atteint le maximum physiologique, soit au contraire au débordement par une destruction non considérablement accrue d'une production qui n'a pas autant augmenté qu'elle l'aurait physiologiquement pu. Le premier mécanisme est celui d'une insuffisance médullaire absolue, les seconds d'une insuffisance médullaire relative, selon la terminologie que nous avons adoptée.

A - Insuffisance médullaire absolue au cours des maladies hémolytiques -

Les crises anémiques brutales des maladies hémolytiques chroniques, par défaut globulaire - ou par auto-immunisation, sont connues de longue date. On en décrivait le début brutal, souvent après une infection respiratoire banale, le caractère fébrile fréquent, la très rapide restitution (95); elles étaient considérées comme liées à une exacerbation passagère de l'hémolyse. Par ailleurs, le caractère familial de ces crises, survenant en quelques jours chez plusieurs sujets de la même famille porteurs de la tare globulaire, était noté par divers auteurs (86, 168) alors même que cette pathogénie était encore admise.

C'est OWREN (247) qui a le premier, au cours d'une analyse systématique de 6 observations au cours de maladies de Minkovski Chauffard, dont 4 de la même famille, montré le caractère aplastique passager de cet épisode dont nous rapportons deux observations. Il note que la symptomatologie clinique ; fièvre, douleurs abdominales, anémie intense rapide, est la même que celle décrite jusqu'alors dans les crises dites hémolytiques. Dans ces six cas, il existe une érythroblastopénie nette (jusqu'à 4 %) dans une moelle qui a conservé sa richesse globale (70.000 à 120.000 cellules par mm³) et le caractère normal des deux autres lignées. Le caractère abrupt du début est prouvé par le fait que, dans un cas, neuf jours avant le début clinique un myélogramme avait montré une érythroblastose à 53 %. L'évolution est courte, la réticulose réapparaissant au 5^{ème} jour après la réparation médullaire. Dans un des cas le fer sérique suivi pendant la crise s'élève à 200 gammas pendant la crise pour décroître nettement au moment de la poussée réticulocytaire.

Quelques mois plus tard DAMESHEK et BLOOM (87) reprenant ces descriptions veulent faire prévaloir l'hypothèse d'un hypersplénisme sur les arguments suivants : présence d'un trouble de saturation dans la moelle au stade proérythroblastique, disparition de la crise dès la splénectomie (mais ici les faits présentés n'emportent pas la conviction, d'autant plus que l'on connaît la très courte durée spontanée de la crise), enfin disparition définitive des crises après splénectomie.

Depuis lors, un certain nombre de cas semblables ont été décrits dans la littérature. La plupart soulignent la survenue familiale de l'accident, chez des frères et soeurs atteints de la tare ; ils notent par ailleurs la survenue à l'occasion d'une affection virale bénigne : infection des voies respiratoires supérieures (19), grippe avec réactions virologiques positives au groupe B (37, 147), infection gastro-intestinale aiguë de l'enfance (224). Au point de vue clinique, on note souvent en outre une leucopénie et une thrombopénie modérées, ne s'accompagnant pas de troubles morphologiques de ces séries au niveau de la moelle. Par ailleurs on observe dans la moelle, avant la période de régénération, la présence d'érythroblastes très jeunes, géants, d'aspect réticulaire, ronds ou ovales ou étoilés ; leur noyau est

très gros avec une structure fine et spongieuse. Ils présentent de gros nucléoles irréguliers (132). Ces cellules sont interprétées comme résultant de l'absence de mitoses des érythroblastes (322) ou d'une polyploïdie (313).

Des crises de ce genre ont été également observées dans des anémies à hématies falciformes (72, 100, 202, 293). Des observations publiées, on peut noter un tableau clinique exactement semblable à celui qui a été décrit, la possibilité de cas concomittants dans la même famille (202), l'existence d'une poussée hyperleucocytaire au moment de la poussée réticulocytaire de la guérison. De même on notait, dans les jours qui précédaient l'admission, des signes d'infection respiratoire fébrile, des manifestations digestives avec anorexie, douleurs abdominales et diarrhée, des rachialgies et lombalgies qui ont même dans un cas amené à une ponction lombaire.

Au cours des anémies hémolytiques à auto-anticorps, des faits semblables ont été notés. L'anémie était pure, avec réticulocytose effondrée et sans atteinte des leucocytes et des plaquettes sauf dans un cas (55). La moelle montre les mêmes images d'atteinte pure de la lignée rouge avec présence de proérythroblastes géants, nucléolés. D'après les quelques observations publiées le début paraît plus progressif, la durée plus longue : 3 semaines (289) ou un mois (56). Mais la guérison s'est faite de façon aussi brusque, avec apparition de la réticulocytose d'un jour à l'autre, que dans les cas précédents.

Enfin GASSER a réuni (127, 132) 17 observations d'enfants âgés de 6 semaines à 13 ans, qui ont présenté le tableau d'une anémie avec réticulopénie absolue et aplasie passagère de la lignée érythropoïétique. Il a noté la possibilité de retenir comme cause, tantôt une intoxication (barbituriques, huile de chenopodium, santonine, calomel, pyramidon, insecticide), tantôt une infection (pneumonie atypique, oreillons, méningococcie, staphylococcie, tonsillectomie). Il a noté, en outre, la fréquence chez ces enfants ou dans la famille d'antécédents allergiques : eczéma, asthme, oedème de Quincke, purpura anaphylactique, réactions d'hypersensibilité aux médicaments, éosinophilie. Ces constatations ne sont cependant pas soulignées par les autres auteurs.

Il est évident que les constatations cliniques et histologiques affirment que, dans tous ces cas, la même pathogénie est en cause. Si c'est au cours des affections hémolytiques que l'érythroblastopénie aigüe transitoire a surtout été décrite, ceci tient sans nul doute au fait que, chez ces sujets, un arrêt passager de la production se fera beaucoup plus rapidement sentir, du fait de la courte durée de vie des hématies, que chez les sujets ne présentant pas d'hémolyse. Un arrêt de la production total de 3 semaines chez un sujet normal n'entraînerait en effet une diminution du volume globulaire que d'un sixième.

L'hypothèse d'un épuisement médullaire invoqué par OWREN (247) chez ses malades souffrant d'une hémolyse chronique, outre le fait qu'elle est illogique à cause d'arguments cliniques (début et fin brusque, restitution complète après la crise) et expérimentaux (que nous avons étudiés dans la partie expérimentale de ce travail), est controuvée par l'existence de telles crises chez des sujets à érythropoïèse jusque là intacte. De même ne peut-on pas retenir l'hypothèse d'une action sur la moelle d'auto-anticorps, puisque la maladie survient de la même façon chez des sujets sans hémolyse immunologique, et également du fait de la brutalité de la fin de la crise, sans qu'il y ait modification patente de la maladie immunologique hémolytique.

Les deux hypothèses les plus plausibles sont celles d'une atteinte allergique de la moelle (132), l'allergène pouvant être un toxique ou un agent infectieux viral. La première hypothèse a contre elle le fait que seul Gasser a noté les particularités du terrain personnel et familial et que l'éosinophilie n'est pas présente dans d'autres observations. La seconde a pour elle la très grande fréquence d'un épisode d'allure infectieux dans les antécédents immédiats, la concomittance chez divers membres de la même famille, la connaissance d'affections virales de l'animal spécifiques de certaines lignées de la moelle (59). Les divers tests utilisés ont été pour la plupart des cas incapables de mettre en évidence un agent infectieux de type connu, mais en dehors des cas où les réactions spécifiques du virus grippal B ont été positives (37), il ne semble pas que l'on ait mis en oeuvre

d'autres tests que ceux de routine (202). Nous ne sommes pas éloignés de penser qu'il s'agit là d'une affection virale banale et courante, latente chez les sujets dont la durée de vie des hématies est assez longue pour que l'arrêt temporaire de la production érythrocytaire puisse être sans conséquence manifeste sur le volume globulaire. L'argument (87) que la splénectomie empêche dans la maladie de Minkovski Chauffard la récurrence de tels épisodes ne prouve en rien le rôle éventuel de la rate (par ailleurs controuvé par l'existence de crises semblables chez des sujets sans splénomégalie et sans hémolyse) et n'infirme pas l'hypothèse précédente. L'étude isotopique a confirmé en effet avec certitude le fait que chez ces sujets la durée de vie des hématies revenait à la normale, et dans ces conditions il n'y a aucun motif pour penser qu'une érythroblastopénie aigüe passagère ne passerait pas inaperçue, comme chez le sujet normal.

OBSERVATIONS

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas de crises aplastiques au cours d'anémies hémolytiques congénitales, sur un total de 27 observations dépouillées.

I - P. Viviane, enfant unique de parents en bonne santé apparente, présente à l'âge de 5 ans une fièvre brutale à 40°, avec asthénie, anorexie, toux, sans foyers infectieux pulmonaire clinique. Elle est traitée par l'auréomycine à la dose de 0,30 g par jour. La fièvre baisse à 38° mais il apparaît des douleurs abdominales et lombaires multiples et une pâleur nette est notée. L'examen hématologique montre une anémie à 800.000 hématies avec réticulocytose de 2 % (soit 16.000 réticulocytes par mm³) : la bilirubinémie indirecte est de 13 mg % ; il n'y a ni leucopénie, ni thrombopénie. Les frottis de moelle sont pauvres et le pourcentage d'érythroblastes est de 14 % seulement.

L'enfant est transfusée. Une semaine plus tard la réticulocytose est de 10 % pour 3.500.000 hématies. La moelle est hyperplasique (65 % d'érythroblastes). L'évolution sera celle d'une maladie de Minkovski Chauffard classique, avec guérison clinique par splénectomie.

2 - B. Marie-Françoise, enfant unique, est atteinte d'une maladie de Minkovski Chauffard reconnue depuis l'âge de 5 ans. A l'âge de 8 ans, elle présente une asthénie intense avec fièvre à 38°, douleurs abdominales et vomissements. Ces signes s'amendent progressivement alors que sa pâleur progresse

(elle présentait depuis deux ans une anémie stable à 3.500.000 - 4.000.000 avec réticulocytose comprise entre 10 et 20 %). Lorsqu'elle est examinée, 15 jours après le début du syndrome fébrile, son anémie est de 1.300.000 avec réticulocytose de 0,3 % (soit 4.000 réticulocytes par mm³) ; la bilirubinémie indirecte est de 26 mg % ; il n'y a ni leucopénie, ni thrombopénie. Au moment de cet examen la moelle est riche, comportant un pourcentage d'érythroblastes de 60, normalement équilibré.

L'enfant est transfusé. Quatre jours après le premier examen, il existe 3.400.000 hématies avec 300.000 réticulocytes par mm³, six jours après le premier examen 3.800.000 hématies avec 400.000 réticulocytes. L'évolution ultérieure se fait vers la stabilisation de l'anémie au niveau antérieur à la crise. L'enfant sera ultérieurement splénectomisé, avec guérison clinique depuis cette date.

B - Insuffisance médullaire relative au cours des maladies hémolytiques

L'anémie au cours des hémolyses est liée à une insuffisante compensation par la moelle. On admet généralement (81, 136) qu'au cours d'une affection hémolytique chronique chez l'adulte, la moelle peut s'hyperplasier de telle sorte que sa production corresponde à 6 ou 8 fois la production d'un sujet normal à condition qu'il n'existe pas de déficit en facteurs nécessaires à la maturation normoblastique (fer, protéines notamment) ce qui est habituellement le cas au cours des hémolyses, par opposition aux hémorragies chroniques. Cette expansion se fait par un double mécanisme : augmentation du pourcentage des érythroblastes dans la moelle, extension de la moelle active. Chez l'enfant où la majeure partie de la moelle osseuse est active (246, 301, 328) le second mécanisme ne peut jouer et l'augmentation de production ne dépasse guère trois fois la normale, sauf éventuelle métaplasie hépato-splénique.

L'appréciation réelle de la richesse médullaire, et plus encore de son expansion, est difficile. On peut apprécier théoriquement l'activité médullaire par le chiffre de la réticulocytose (70), exprimé en valeur absolue, comme il a été dit. On a cependant vu le caractère excessif du chiffre du " coefficient de régénération " ainsi calculé. Ce sont donc les données

fournies par les méthodes isotopiques (renouvellement du fer marqué plasmatique et globulaire, calcul de la production médullaire à partir de la durée de vie des hématies marquées au chrome) qui nous permettent en fait de chiffrer la réaction médullaire en face de trois types différents d'hémolyse chronique : hémolyse par défaut globulaire, hémolyse par auto-anticorps, hémolyse au cours de diverses affections hématologiques ou non hématologiques. La pathogénie d'une insuffisance de réponse de la moelle est différente dans ces trois cas.

1 - L'insuffisance médullaire au cours de la maladie de Minkovski -

Au cours des anémies hémolytiques congénitales, il semble que l'hyperplasie érythropoïétique atteigne dans tous les cas son maximum, si l'on exclut le cas très particulier de la maladie de Cooley. Cette expansion se fait à la fois par extension du territoire de la moelle active et par augmentation du pourcentage des érythroblastes. Le deuxième phénomène est beaucoup plus net chez l'enfant que chez l'adulte, car l'expansion en volume est limitée. Enfin, la vitesse de maturation peut être augmentée ; en effet (285) la courbe de réapparition globulaire du fer montre que la moitié de la quantité totale qui sera incorporée est apparue au troisième, voire au deuxième jour après l'injection, alors que ce taux n'est réapparu, chez le sujet normal, qu'au quatrième jour après l'injection du traceur. Cet argument est en réalité discutable, car cette épreuve est faussée si les réticulocytes apparaissent dans le sang plus vite que normalement à la fin de la maturation érythroblastique, ce qui paraît être le cas (83) au cours des anémies hémolytiques.

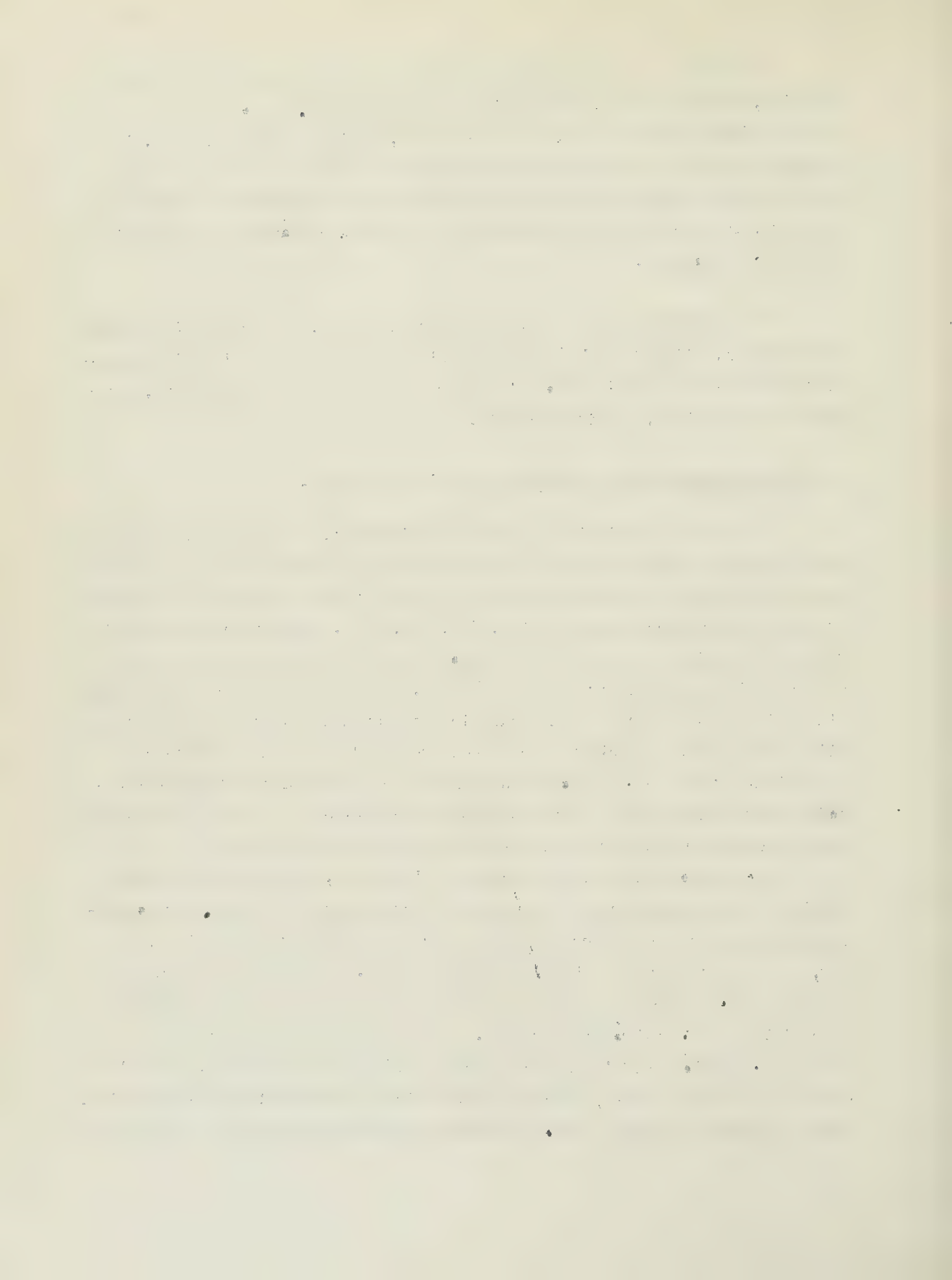
Le taux de renouvellement du fer plasmatique a montré dans divers cas publiés (53, 136) et à nous-même une augmentation de 3 à 7 fois par rapport à la normale, alors que dans les mêmes observations le " coefficient de régénération " basé sur le chiffre des réticulocytes aurait été de 6 à 19. Dans les cas explorés, cette hyperproduction permettrait la stabilisation de l'hématocrite à un taux peu abaissé (35 à 40).

Le calcul de la production médullaire d'après la durée de vie des hématies, compte tenu des données que nous avons exposées, donne dans cinq cas des résultats de 2,5 - 6,2 - 6,5 - 7 et 7,7 fois le chiffre normal. La comparaison avec le degré d'hyperplasie qu'aurait dû présenter ces malades montre dans les trois derniers cas l'existence d'une insuffisance médullaire relative, la production de compensation devant dans ces ~~trois~~ cas être de 10 à 14 fois la normale.

Ces chiffres encore peu nombreux montrent que, au cours de la maladie de Minkovski, l'insuffisance médullaire n'est que relative ; l'anémie n'apparaît que lorsque la destruction globulaire est telle que l'hyperplasie, qui a atteint son maximum, est **insuffisante**.

2 - L'insuffisance médullaire de la maladie de Cooley -

Le cas de la maladie de Cooley est différent. On sait depuis plusieurs années que ces malades, malgré l'existence d'une érythropoïèse hépato-splénique, sont incapables de compenser aussi bien que dans d'autres états hémolytiques une destruction excessive (123, 151, 178, 192). Dans une observation de thalassémie majeure que nous avons explorée par le radio-chrome, il existait une insuffisance médullaire très importante. La production était égale à celle d'un sujet normal alors que la production de compensation qui eût été nécessaire était 6 fois supérieure à celle-ci. Une étude par le fer radio-actif a porté sur 4 cas ; elle a montré une différence nette entre l'hyperérythropoïèse dont témoignerait l'érythroblastose médullaire et le taux du renouvellement plasmatique du fer (coefficients appréciés respectivement à 8 à 12 et à 5 à 7 par rapport aux chiffres normaux) d'une part, et la faible réaction médullaire que signifierait le taux des réticulocytes et le taux du renouvellement globulaire du fer (coefficients appréciés respectivement à 1 à 7 et à 0,2 à 3 par rapport aux chiffres normaux) (303). Ces données montrent une différence très importante entre ce que nous avons appelé l'érythropoïèse potentielle et l'érythropoïèse réelle. La seule explication valable pour cette constatation est l'existence de deux catégories de globules, dont l'une a une vie très courte, avec une destruction probablement intra-médullaire, avant l'apparition dans le sang. Les courbes publiées, montrant une élévation



précoce de la radio-activité splénique après injection de radio-fer, sont en faveur de ce phénomène.

Il existe donc au cours de l'anémie de Cooley une insuffisance relative de l'érythropoïèse efficace ; celle-ci est plus grave qu'au cours des autres anémies hémolytiques congénitales et paraît liée à la mort très précoce d'une fraction des cellules de la lignée rouge. L'existence du trouble médullaire peut expliquer le peu d'efficacité thérapeutique de la splénectomie, même si celle-ci diminue l'hémolyse (134, 296).

3 - L'insuffisance médullaire des anémies hémolytiques avec anticorps -

Les documents expérimentaux et cliniques concernant la réaction médullaire au cours des anémies dues à des anticorps sont peu nombreux. La cause pourrait en être l'action sur la moelle des anticorps, telle que nous avons pu la mettre en évidence, tout au moins à titre d'accident aigu, avec des hétéro-anticorps, de façon expérimentale.

Le problème de la récupération après l'anémie hémolytique néonatale par conflit foeto-maternel a été étudié par divers auteurs. Il est fréquent d'observer une régénération lente post-anémique ; nous en avons personnellement observé un cas, dans le Service du Professeur Agrégé R. JOSEPH, après conflit immunologique dans le système ABO. Dans de tels cas l'insuffisance médullaire n'est que modérée et il n'est pas possible d'exclure une insuffisance des réserves ferriques à son origine. Dans des cas plus exceptionnels (132, 138, 259, 294), il s'agit d'une anémie normochrome prolongée, avec réticulocytose très basse ou nulle, l'atteinte de la moelle se marquant par une hypoplasie érythroblastique (138) ou par un trouble de maturation (132). Dans un seul cas une étude isotopique a été menée au cours même de la maladie, chez le petit enfant ; elle montre la persistance d'une hémolyse accélérée à près du double de la normale, et un trouble de l'utilisation du fer qui ne réapparaît presque pas dans les globules, ceci pouvant être interprétée, soit comme la destruction intra-médullaire des globules néo-formés, soit comme la résultante d'une absence de maturation complète des érythroblastos médullaires. Cependant, une étude expérimentale d'ALTHOFF (3) lui

fait penser que l'hypoplasie présente après conflit immunologique foeto-maternel est due, non à l'existence d'une insuffisance médullaire, mais à celle d'une insuffisance de stimulation, les auteurs admettant que " les centres de production de l'érythropoïétine sont endommagés par le conflit antigène-anticorps". Cette expérimentation n'est, cependant, pas suffisamment convaincante pour faire abandonner l'hypothèse d'une atteinte de la moelle érythroblastique par les iso-anticorps circulants.

Cette hypothèse trouve sa justification dans l'observation de cas analogues dans des anémies hémolytiques par anticorps chez l'enfant ou l'adulte. Des faits cliniques (49, 112, 132) et des faits expérimentaux que nous avons exposés par ailleurs prouvent l'existence de ce phénomène. Dans la plupart des cas la réticulocytopénie, indice clinique habituel d'un trouble du fonctionnement médullaire est, non pas effondrée, mais simplement peu augmentée par rapport à l'intensité de l'anémie. CROSBY et RAPPAPORT (83), dans une analyse portant sur 57 cas d'anémies hémolytiques dont 34 idiopathiques, analysent le taux des réticulocytes. Parmi ces derniers cas il existe 16 réticulocytopénies relatives, inférieures à 10 % ; trois seulement de ces malades ont survécu. Nous avons comparé dans le tableau 6 six cas d'anémie hémolytique chronique avec anticorps d'une part et six cas de maladie de Minkovski - Chauffard présentant une anémie égale. Dans aucune de ces observations la moelle des malades ne montrait d'anomalie morphologique.

La constatation d'une réticulopénie relative s'accorde avec celle d'un trouble de l'érythropoïèse étudiée par le fer radio-actif. L'un des malades de GIBLETT (136) a un taux de renouvellement plasmatique du fer marqué de 3,5 fois la normale pour un hémocrite de 16 %, un autre de 2,8 fois la normale pour un hémocrite stable à 32 %. Dans un des cas que nous avons explorés par cette méthode, le renouvellement plasmatique du fer est de 1,3 fois la normale pour un hémocrite de 31 %. Dans aucun de ces trois cas cependant il n'existait de trouble important de l'incorporation globulaire du fer (respectivement 100 %, 80 %, 70 %) tel qu'il a été observé dans le cas publié par WETHERLEY-MEIN (327). Cette absence de différence entre le taux du renouvellement plasmatique du fer considéré comme représentant l'érythropoïèse potentielle (53) et le taux du renouvellement globulaire considéré comme représentant l'érythropoïèse efficace tendrait, si elle était

I - Réticulocytose relative

Taux de l'anémie	anémie hémolytique immune	anémie hémolytique type Minkovski
1.500.000	8 %	22 %
2.000.000	6 %	17 %
2.500.000	1,5 %	13 %
	9 %	21 %
	4 %	27 %
	2,5 %	11 %

II - Réticulocytose en valeur absolue

1.500.000	120.000	330.000
2.000.000	120.000	340.000
2.500.000	38.000	325.000
	225.000	525.000
3.000.000	120.000	800.000
	75.000	330.000

Tableau 6 :

Réticulopénie relative dans six cas d'anémie hémolytique immune comparés à six cas d'anémie hémolytique de Minkovski-Chauffard présentant une anémie de même intensité.

confirmée par des constatations plus nombreuses à infirmer l'hypothèse d'un trouble de maturation survenant à un stade tardif de l'érythropoïèse (132) ou d'une destruction intra-médullaire des globules avant leur apparition sanguine, les réticulocytes étant ainsi considérés comme plus sensibles au conflit immunologique que les cellules plus mûres (83). On admettrait alors une atteinte globale du fonctionnement de toute lignée érythroblastique.

Quelle soit la pathogénie de ces troubles, il paraît bien certain que dans un nombre non négligeable de cas, le fonctionnement médullaire est lésé au cours des anémies hémolytiques avec anticorps, ce phénomène disparaissant après disparition du conflit immunologique, que la guérison soit spontanée ou acquise après splénectomie ou après corticothérapie. Cette insuffisance médullaire vraie paraît l'une des causes de mortalité au cours de la maladie (83) ou d'une anémie beaucoup plus intense que celle d'une maladie de MINKOVSKI - CHAUFFARD dont l'hémolyse serait de même ordre (186, 261).

OBSERVATIONS

Les cas de maladie hémolytique que nous avons explorés par étude de la survie des hématies marquées au chrome 51, et pour lesquels nous avons pu calculer la production médullaire, confirment cette opposition entre anémies par défaut globulaire et facteur extra globulaire de destruction.

Sur cinq cas de maladie hémolytique du type MINKOVSKI, nous avons trouvé dans tous les cas une hyperplasie médullaire franche, l'insuffisance médullaire n'existant que chez les malades où la limite physiologique d'expansion de la moelle était dépassée.

Sur sept cas de maladie hémolytique par atteinte extra globulaire, avec trois fois un test de COOMBS positif, nous n'avons trouvé qu'une seule fois une production médullaire atteignant la limite physiologique. Dans ce cas, la production calculée était de 10 fois la normale, alors que la production de compensation eût été de 22 fois la normale.

Dans les 6 autres cas, la production réelle était de 1,5 à 4,5 alors que la production de compensation eût dû être de 3,5 à 8,1 fois la normale. Le chiffre des réticulocytes était de 30.000 à 250.000 par mm³ et faisait, dans chaque cas, supposer un fonctionnement médullaire plus satisfaisant que celui réellement observé. Dans un de ces cas, nous avons pu faire

également une épreuve par le fer radio-actif. Elle montrait un renouvellement plasmatique du fer de 0,60 mg/kg/jour, soit légèrement supérieur à la normale, avec une incorporation globulaire de 80 % du fer injecté, cette épreuve confirmait l'existence d'une hyperplasie médullaire insuffisante à compenser une destruction de 2,6 % des hématies par jour.

4 - Conclusion - Discussion du rôle de la splénomégalie dans l'insuffisance médullaire des maladies hémolytiques -

Au cours des anémies hémolytiques, il paraît donc bien démontré que l'insuffisance médullaire relative est liée à différents mécanismes. Tantôt, comme dans la maladie de MINKOVSKI-CHAUFFARD, elle ne correspond qu'au débordement de la moelle par une hémolyse tout à fait excessive. Tantôt, comme dans la maladie de COOLEY, il existe un trouble de maturation médullaire qui aboutit à la destruction précoce d'une fraction des érythrocytes néo-formés ; le test au radio-fer montre bien qu'il existe une insuffisance réelle de production. Tantôt enfin, comme dans une partie au moins des anémies hémolytiques par défaut extra-globulaire, il existe une insuffisance médullaire qui paraît liée à l'atteinte de la moelle toute entière par l'agent "toxique", qu'il s'agisse d'un anticorps - comme dans les cas cités plus haut et dans notre expérimentation - ou d'un agent d'autre nature - comme par exemple au cours des insuffisances rénales où nous avons dans plusieurs cas constaté l'impossibilité pour la moelle de s'hyperplasier suffisamment pour compenser une hémolyse cependant modestement excessive.

La splénomégalie observée au cours de nombreuses anémies hémolytiques a été évoquée pour expliquer une insuffisance médullaire par un mécanisme d'hypersplénisme. Sans discuter ce concept d'hypersplénisme (101), actuellement très controversé, on remarquera que bien des points plaident contre un tel mécanisme.

La splénomégalie est généralement plus importante au cours des maladies hémolytiques génotypiques qu'au cours des affections acquises, à anticorps. Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré une nette diminution de la durée de vie des hématies marquées avec séquestration splénique du chrome chez le rat dont la rate est enrobée de méthyl-cellulose (137), ces phénomènes disparaissant après splénectomie. Nous-mêmes, avec J.L. BONNET et E. HOUSSET, avons constaté chez des rats chez lesquels était créée par enrobement splénique une hypertension portale expérimentale l'apparition

progressive d'une anémie modérée, avec réticulocytose élevée et hyperplasie médullaire : de telles constatations ont été également faites par PALMER (251).

Il paraît donc peu fondé de penser qu'un hypersplénisme puisse être en cause dans la genèse de l'insuffisance médullaire relative des anémies hémolytiques.

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE DES AFFECTIONS CONGENITALES

OU GENOTYPIQUES DE LA MOELLE

Les deux affections très probablement génotypiques de la moelle actuellement bien individualisées montrent un trouble du fonctionnement médullaire très différent d'un type à l'autre. La maladie de BLACKFAN-DIAMOND - ou érythrogénésis imperfecta - débute dès la naissance ; elle est caractérisée par une insuffisance médullaire absolue liée soit à une aplasie complète de la lignée rouge, soit à un arrêt net de maturation à un stade de celle-ci ; l'évolution en est stationnaire, ou susceptible d'amélioration sous l'effet de la splénectomie ou des hormones corticoïdes. La maladie de FANCONI voit le trouble médullaire débiter le plus souvent vers la dixième année ; le premier trouble paraît être une hémolyse excessive ; l'insuffisance médullaire semble apparaître tardivement ; au contraire de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND, l'atteinte médullaire paraît être progressive, relative d'abord, puis absolue ; cette progression est visible également sur les lames de moelle où existe d'abord une hyperplasie érythropoïétique avec trouble de maturation, puis une aplasie.

A - Maladie de BLACKFAN-DIAMOND -

Depuis la description de DIAMOND et BLACKFAN en 1938, une cinquantaine de cas de ce syndrome ont été rapportés dans la littérature et les limites ont été nettement dessinées.

I - Age, sexe -

Le début de l'affection n'est pas rigoureusement néo-natal. Dans 60 % des cas le début apparent se fait entre 1 et 6 mois. Dans 25 % des cas, il est plus tardif, entre 6 mois et 1 an. Les cas débutant après un an (18 mois, 30 mois) sont rares (226, 263). De même l'anémie apparente dans les trois premières semaines est rarement signalée (68, 295, 314) ; dans deux observations seulement, elle est signalée dès la naissance mais dans l'une (307) la première numération n'a été faite qu'à l'âge de deux mois et dans l'autre (196) il n'est pas certain qu'un facteur hémolytique

n'ait pas joué dans le déterminisme d'une anémie à 2.000.000 objectivée au premier jour de la vie. Dans les deux observations qu'il nous a été donné d'observer personnellement, la pâleur a été notée au 1er et au 6ème mois.

Des observations publiées, il paraît résulter une légère prépondérance féminine (62 % des cas).

La maladie signalée d'abord dans les pays anglo-saxons, en France et en Europe du Nord, a depuis été reconnue dans les pays latino-américains (222, 226), au Moyen-Orient (120) et en Extrême-Orient (191, 308). Il ne paraît donc pas exister de prépondérance raciale.

Cependant CATHIE a noté un aspect particulier de quatre enfants touchés : cheveux très clairs, grands yeux, nez camus, lèvres épaisses (68). Le même aspect apparaît sur la photographie publiée par ROBSON (267) ; il est signalé par LELONG (203) et nous l'avons remarqué dans l'une de nos observations. Cet aspect cependant ne paraît pas correspondre à une caractéristique ethnologique quelconque.

2 - Enquête familiale - Recherche de malformations congénitales -

L'étude familiale a été faite dans la plupart des cas publiés et n'a pas permis de prouver le caractère génotypique de la maladie.

La recherche de malformations congénitales a été faite systématiquement, en vue de séparer cette affection de la maladie de FANCONI. Dans deux cas on a trouvé une anomalie : malformation du lobe de l'oreille (62), anomalie cardiaque congénitale (248) ptosis (267). Ces malformations sont rarement citées au cours de la maladie de FANCONI, et d'autre part on n'a pas signalé, chez des enfants porteurs de maladie de BLACKFAN-DIAMOND, les anomalies qui sont très fréquemment notées chez ceux atteints de la maladie de FANCONI.

3 - Signes cliniques -

Le tableau clinique est toujours pauvre. Le signe d'alarme, dans tous les cas, a été la pâleur remarquée par la famille. Mais l'anémie est

tolérée de façon habituellement remarquable et ce n'est qu'à des chiffres très bas que les enfants perdent leur activité et leur appétit.

Il n'existe pas de signe infectieux, ni de signe hémorragique. Il n'y a ni hépato-splénomégalie, ni pigmentation cutanée anormale avant l'apparition d'une hémosidérose post-transfusionnelle.

Il n'existe pas de trouble de la croissance physique et intellectuelle. Cependant quatre observations font état d'un déficit statur pondéral et mental (32, 62, 248) important dans un de ces cas. Il est difficile de dire la part que prennent l'anémie chronique et les hospitalisations répétées dans la genèse d'un tel retard de croissance qui est, en tout état de cause, beaucoup moins habituel qu'au cours de la maladie de FANCONI.

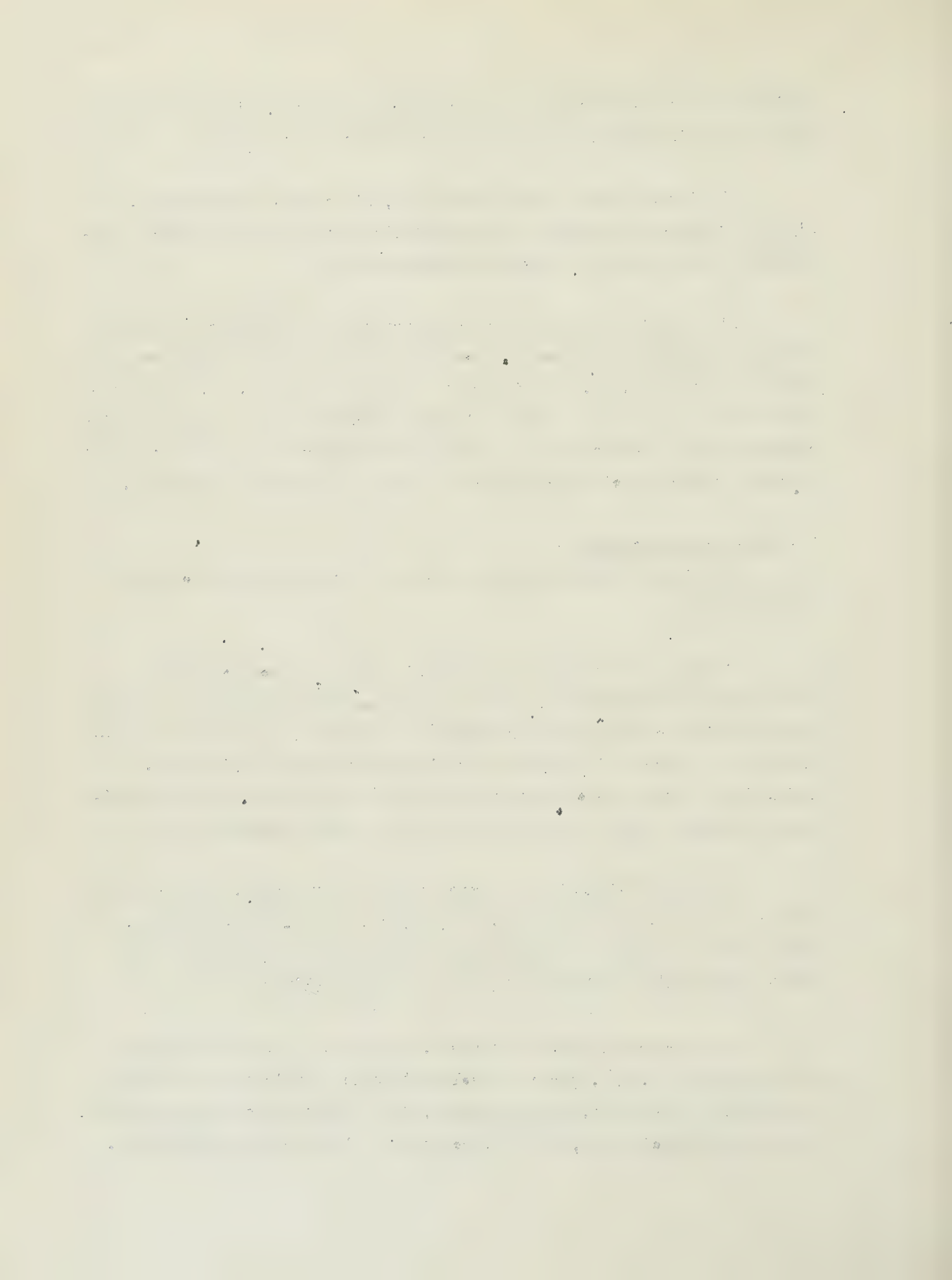
4 - Signes hématologiques -

Les signes hématologiques se résument en une atteinte isolée de l'érythropoïèse.

L'anémie est du type a régénératif : elle est isochrome, sans anisocytose ni poikilocytose, avec une réticulocytose effondrée. La résistance osmotique et mécanique des hématies est normale, le taux de la bilirubinémie est normal, il n'existe pas d'anti-corps sanguin décelable. Enfin, dans le seul cas où cette méthode ait été utilisée, la survie d'hématies étrangères dans le sang du malade s'est révélée normale (140).

Le degré de l'anémie au premier examen est variable. Des chiffres aussi bas que 650.000 (62) et 500.000 (120) ont été signalés. De même, la vitesse d'installation de l'anémie après transfusions est variable. La gravité paraît être parallèle au degré de la réticulopénie.

La réticulopénie est, elle aussi, variable. Le plus souvent elle est inférieure à 0,2 %, parfois absolument nulle. Quelquefois elle est plus élevée : elle était, temporairement, de 3 % dans une observation (62) ; elle est quelquefois de 0,5 à 1 %, comme dans l'une de nos observations.



L'étude de l'érythropoïèse médullaire montre deux faits : une hypoplasie et un trouble de maturation.

5 - Insuffisance médullaire quantitative -

L'érythroblastopénie est pratiquement toujours présente. De 14 études de la moelle chez 12 sujets, BURGERT a trouvé une érythroblastopénie de 5,8 % en moyenne. Des taux très bas sont quelquefois rencontrés : 1 % (295), 0,5 % (62), 0 % (314). Le plus souvent l'érythroblastopénie est plus modérée, l'érythroblastose représentant 5 à 15 % des éléments nucléés d'un frottis médullaire par ailleurs riche. Enfin, dans certains cas, le pourcentage des érythroblastes est normal (32, 68, 149, 203).

6 - Trouble de maturation médullaire -

L'érythroblastopénie, sauf dans les rares cas où elle est très considérable, n'explique donc pas à elle seule la réticulocytopénie considérable. Il existe un trouble qualitatif ajouté au trouble quantitatif. L'arrêt de maturation se marque au niveau de la moelle par deux éléments : nombre normal de cellules d'un stade déterminé contrastant avec la disparition totale des cellules du stade ultérieur, anomalies morphologiques nucléaires (altération chromatinienne avec grains minuscules, inégalement répartis -203-) et cytoplasmiques (cytoplasme effiloché et irrégulier -203- décoloré et flou -32- ponctué de grains basophiles -248). Ce trouble de maturation paraît se produire après le stade basophile (62, 248); ou polychromatophile (32) ou même acidophile (32, 68). Lorsque des ponctions ont été répétées (32, 62) on a pu constater la persistance du trouble au même niveau de maturation ; ceci a été constaté dans nos deux observations où l'arrêt de maturation paraissait se faire après le stade d'érythroblaste basophile.

La présence d'un trouble de maturation n'est pas citée dans la plupart des observations. Mais d'une part il serait difficile de le noter dans les cas où l'érythroblastopénie est importante. D'autre part, le contraste entre une érythroblastopénie relative (à 5 ou 10 %) qui est le fait de la majorité des observations, et l'existence d'une réticulocytopénie quasi-absolue témoignerait à elle seule d'un tel trouble, au stade le plus

tardif de l'érythropoïèse. Les troubles de maturation observés à un stade plus précoce ne seraient alors que des exceptions. Ceci paraît l'opinion de CATHIE (68) qui admet comme "non équivoque" le fait que l'arrêt de maturation se fait entre le stade acidophile et le stade du réticulocyte, cette argumentation étant soutenue par une expérience de survie de la moelle in vitro.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que deux observations ayant fait l'objet d'une exploration par le radio-fer concernant deux frères âgés de plus de 15 ans. Dans les deux cas existait un trouble très profond de l'utilisation du fer, ne dépassant pas 5 % de la quantité injectée. Dans l'un de ces cas, au début de l'évolution, la durée de survie d'hématies normales était de 90 jours (méthode d'ASHBY). Dans l'autre cas, mais après plusieurs années et 526 transfusions, la durée de vie des hématies saines n'était que de 36 jours et il existait des signes biochimiques d'hyperhémolyse (209). S'agissant d'enfants jeunes et d'une affection non maligne, nous n'avons pas cru pouvoir pratiquer l'exploration au radio-chrome dans les deux cas que nous avons observés.

De tous ces faits, il paraît donc certain qu'il existe au cours de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND deux faits : un trouble qualitatif et un trouble quantitatif de la moelle. Il est probable que le premier est toujours présent et que le second ne fait que s'y adjoindre en en aggravant les effets.

Les deux lignées granuleuse et plaquettaire sont toutes deux intactes dans la moelle. Cependant, dans plusieurs cas (62, 193, 203, 248), une leuconeutropénie modérée est signalée, mais aucun trouble de maturation n'est observé au niveau de la moelle en ce qui concerne cette lignée. Il en est de même au sujet de la lignée plaquettaire. Cette atteinte inconstante, sans trouble médullaire, survenant tardivement chez un sujet polytransfusé fait penser qu'il peut s'agir d'un trouble d'ordre immunologique, secondaire aux transfusions et à l'hémochromatose.

7 - Evolution de l'insuffisance médullaire de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND -

L'évolution à long terme et l'efficacité des thérapeutiques est un point discuté. Les observations sont contradictoires sur le point de savoir si la maladie est "stationnaire" (248) ou évolue par poussées, et sur l'efficacité des thérapeutiques : corticoïdes et splénectomie.

Dans la plupart des cas, la maladie, du moins pendant la période d'observation, varie peu. Dans l'une de nos observations on a pu reconstituer pendant 5 ans le chiffre moyen du déficit à combler par les transfusions, qui est resté stationnaire.

Cependant, dans beaucoup de cas, des rémissions ont été observées. Le chiffre de la réticulocytose est le meilleur élément de surveillance de l'évolution.

Ces rémissions sont quelquefois très courtes (62, 308) avec poussée réticulocytaire transitoire et sans lendemain. Dans d'autres cas, elles sont plus prolongées, mais également temporaires et l'évolution se fait en dents de scie (248). Dans la plupart des cas, elles sont progressives et tardives. Elles se manifestent par une élévation modérée de la réticulocytose, une augmentation de l'érythroblastose médullaire, une réduction du nombre des transfusions. Cette rémission peut être incomplète avec anémie modérée et stable - (154) ou complète ; dans plusieurs observations, la rémission est suivie depuis plusieurs années (32, 62). La rémission ne survient pas toujours en rapport avec la puberté (32, 99) : elle peut être plus précoce (62). Le recul est actuellement insuffisant pour savoir, et la durée de cette rémission, et si des rémissions tardives sont possibles chez les grands enfants maintenus en vie par les transfusions.

Les vitamines du groupe B, les sels de cuivre, l'acide folique, les extraits placentaires (226), les sels de cobalt (301) sont inefficaces. Les sels de fer, sont contre-indiqués du fait du risque d'aggraver l'hémosidérose.

La splénectomie a été tentée à plusieurs reprises. Elle n'est fondée sur aucun argument physiopathologique ; il n'existe aucune preuve d'un hyper-splénisme ou d'une hémolyse exagérée. Si l'on exclut les deux cas de DIAMOND,

toutes les autres tentatives (68, 203, 248, 337) ont été des échecs. L'étude du trouble qualitatif de la moelle a été faite deux fois avant et après splénectomie (209) par le fer marqué. Dans l'un de ces cas, l'utilisation globulaire du fer passait de 5 à 25 % de la dose injectée ; dans l'autre, la splénectomie était suivie d'une remontée, mais temporaire, de la réticulocytose ; c'est sous corticothérapie qu'était observée une amélioration de l'utilisation du fer passant de 4 à 30 % de la dose injectée.

Dans quelques cas, l'hormonothérapie par l'ACTH et les corticostéroïdes a paru efficace. Sur 13 cas analysés, les résultats ont été huit fois favorables, cinq fois nuls. L'effet favorable se note par une poussée réticulocytaire, pouvant atteindre 8 % (193) et 9 % (66), et s'accompagnant d'une augmentation des érythroblastes dans la moelle ou d'une disparition du trouble de maturation avec apparition d'érythroblastes mûrs jusqu'alors absents (226). Il semble que l'amélioration disparaisse dès l'arrêt du traitement et qu'une dose d'entretien minime soit nécessaire. Le recul est insuffisant dans la plupart des observations pour juger de la durée de telles améliorations. A l'inverse, dans cinq cas, et dans celle de nos observations où ce traitement a été tenté, le résultat a été faible ou nul. Les résultats favorables ou défavorables paraissent être sans relation avec la forme clinique de la maladie.

Le trouble de maturation médullaire paraît donc, au moins en partie, réversible. L'une et l'autre thérapeutique peuvent jouer en diminuant la destruction précoce d'éléments immaturés fragiles, comme cela a été noté dans quelques observations de thalassémie où un trouble qualitatif de la moelle domine également le tableau clinique.

Par contre, les tentatives thérapeutiques qui visent à traiter de façon spécifique l'éventuelle carence responsable du trouble de maturation ont été des échecs. Ni l'adjonction au régime de tryptophane, basée sur la constatation d'une excrétion excessive d'acide anthranilique, élément du métabolisme intermédiaire du tryptophane (4, 253), ni l'adjonction de plasma de sujet normal supposé contenir un facteur actif manquant chez le malade, n'ont eu la moindre efficacité. Dans ce dernier cas, les observations de

GURNEY (146) ne font état que d'une efficacité bien médiocre, alors que les essais parallèles de PILIERO (255) et de nous-mêmes dans un cas ont été entièrement négatifs.

8 - Individualité de la maladie -

Il n'est pas actuellement certain que ce trouble médullaire puisse être individualisé avec certitude selon les données exposées ci-dessus : début néo-natal, trouble exclusif de la saturation érythroblastique avec réticulocytopenie extrême.

Deux observations de LOEB (209) mettent en doute le début toujours néo-natal de l'affection. Dans l'un et l'autre de ces cas où le tableau hématologique était celui d'une anémie pure avec réticulopénie extrême, le début clinique s'est fait à 17 ans.

Nous avons pour notre part observé un cas du même ordre.

Madame G..... a remarqué pour la première fois pâleur et asthénie à l'âge de 32 ans. Depuis plus d'un an existe une anémie sévère, légèrement hyperchrome, sans leucopénie ni plaquettopénie. Les examens successifs de la moelle ont montré dans tous les cas une moelle très riche, avec une réticulopénie extrême, toujours inférieure à 20.000 éléments par mm³. Il n'existe aucun stigmate biochimique d'hémolyse.

Les épreuves isotopiques montrent, chez une malade polytransfusée, l'existence d'une hémolyse excessive des propres globules de la malade (temps de demi-disparition du traceur : 12 jours) alors que les globules étrangers survivent normalement chez elle (temps de demi-disparition : 27 jours). La disparition du fer plasmatique est peu accélérée (temps de demi-disparition : 120 minutes), mais l'incorporation globulaire presque nulle, de 3 % au 10^{ème} jour suivant l'injection du traceur.

Il est possible qu'un même défaut biochimique de la maturation érythroblastique existe dans ces divers cas ; ce défaut pourrait être congénital dans la maladie de BLACKFAN-DIAMOND au sens strict, acquis (ou se révélant tardivement) dans les affections semblables de l'adolescent et de l'adulte. Seules les techniques biochimiques et enzymologiques appliquées à la moelle permettront de confirmer cette hypothèse, en même temps que d'envisager une thérapeutique spécifique.

B - Maladie de FANCONI -

Nous avons pu relever l'observation clinique de 73 cas publiés dans la littérature, incluant six observations personnelles, mais excluant certains cas familiaux n'ayant pas fait l'objet d'une étude clinique et hématologique suffisante. Cette statistique a fait l'objet d'une étude récente (34). Une observation plus récente nous a permis d'étudier la survie des hématies de l'enfant chez lui-même et chez un sujet non atteint d'affection hématologique.

1 - Tableau clinique - Etude génétique -

De cette étude statistique, les caractéristiques suivantes peuvent être mises en évidence. La pancytopenie apparaît habituellement vers l'âge de dix ans, rarement plus tôt, exceptionnellement vers vingt ans. Il est intéressant de noter que, dans la même famille, le début se fait le plus souvent au même âge (96, 115). Il n'existe une prépondérance masculine que modérée.

L'enquête familiale est souvent difficile, souvent incomplète : c'est le cas de plusieurs de nos observations. L'étude génétique de GATTO et ALBEGIANI (133) permet de déduire une transmission génétique selon le mode récessif. En faveur de ce mode de transmission, on doit encore retenir la fréquence de la consanguinité des parents dans les familles atteintes où celle-ci a été recherchée.

La pigmentation et les malformations congénitales bien que souvent précoces, ne sont généralement reconnues comme signes de la maladie qu'après l'apparition de la maladie. La pigmentation est dans les deux tiers des cas, contemporaine des troubles hématologiques, dans le reste des cas précoce ou congénitale ; elle est diffuse ou apparaît par plages ; elle se mêle parfois à des taches de vitiligo.

Les diverses malformations font partie de tous les cas publiés du syndrome : tantôt elles sont manifestes (anomalies des pouces, anomalies des avant-bras, microcéphalie et microphthalmie) : tantôt elles sont recherchées

en présence d'une pancytopenie (anomalies rénales, anomalies électro-encéphalographiques, anomalies radiologiques crâniennes ou vertébrales, cardiopathies congénitales). Dans la plupart des cas, il existe une insuffisance staturopondérale et une insuffisance de développement psychomoteur. ALTHOFF (2) a montré que la différenciation embryologique des organes les plus souvent touchés dans la maladie de FANCONI (reins, partie distale du squelette) était contemporaine de celle des organes hématopoïétiques.

2 - Signes hématologiques -

Les désordres hématologiques aboutissent toujours tôt ou tard à une pancytopenie. Le degré de l'atteinte sanguine est très variable ; le plus souvent, elle est d'abord modérée puis s'aggrave progressivement. Il n'existe pas habituellement un parallélisme entre l'atteinte des trois séries : tandis que dans la grande majorité des observations l'atteinte des globules rouges et celle des plaquettes est sévère, la leuco-neutropénie est le plus souvent modérée, les chiffres de globules blancs étant souvent autour de 3.000 mm³. Aussi, la pâleur importante, les syndromes hémorragiques (hémorragies viscérales et muqueuses, purpuras) sont-ils la règle chez les malades, tandis que les conséquences de la leuco-neutropénie se bornent à des infections pulmonaires, otitiques ou pharyngées traînantes. L'anémie est tantôt isochrome, plus souvent légèrement hyperchrome, et, dans ce dernier cas, s'accompagne d'une macrocytose modérée.

3 - Etude de l'hémolyse -

Il n'existe généralement pas de signes d'hyper-hémolyse : la déglobulisation est progressive et régulière et ne se fait pas par "à-coups" ; il n'y a jamais d'ictère ni de splénomégalie. La résistance globulaire osmotique est normale, la bilirubinémie indirecte est toujours normale. La stercobiline dans les fèces est dans les limites de la normale.

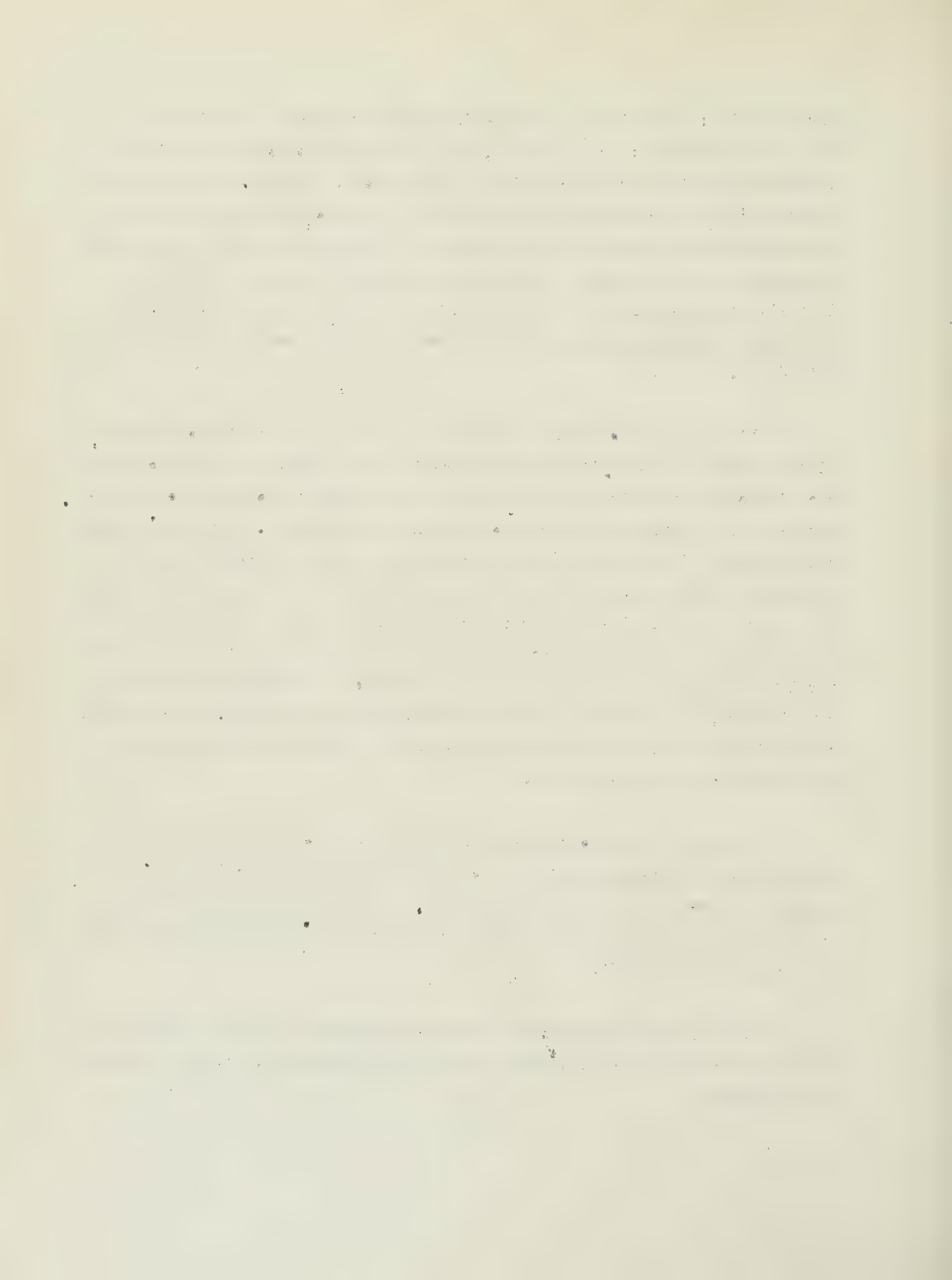
La durée de vie des hématies mesurée par la méthode utilisant le chrome radio-actif a été étudiée dans un cas par MAC CABE (215) et dans 5 de nos cas. Les résultats observés de durée de vie des propres globules des malades dans leur organisme ont montré une diminution modérée de cette

durée de vie : les chiffres de demi-disparition du chrome 51 varient de 12 à 22 jours (normale : 30 ± 3 jours), ces chiffres étant donnés sans être corrigés pour l'élution exponentielle de l'isotope. Malheureusement, cette méthode n'est pas entièrement satisfaisante : les hémorragies d'une part que la thrombocytopénie peut toujours entraîner et qui peuvent passer inaperçues, la longue durée de l'épreuve d'autre part, obligent à quelques réserves dans l'interprétation des résultats ; dans deux de nos cas d'ailleurs, des hémorragies décelées dans les selles ont obligé à interrompre l'épreuve prématurément.

L'analyse des courbes ne permet pas de discerner si l'hémolyse est liée au hasard ou au vieillissement puisqu'il a été montré que dans tous les cas d'hémolyse excessive, qu'elle soit liée à un défaut globulaire ou extra-globulaire, la courbe de destruction est une exponentielle. Cependant, deux cas de GASSER (132) et ROHR (269) étudiant par la méthode d'ASHBY la survie d'hématies normales chez le sujet malade et trouvant un net raccourcissement de la durée de vie, ainsi que notre observation qui trouve une décroissance linéaire de taux normal des globules du malade chez un sujet sain, font penser à un mécanisme extra-globulaire de destruction. Dans les cas étudiés, par ailleurs, il n'existe pas de séquestration splénique excessive du chrome, ce qui ferait admettre que l'érythrodestruction excessive ne se fait pas uniquement au niveau de la rate.

Dans deux de nos observations, nous avons pu obtenir une idée de la durée de vie des hématies par le calcul du renouvellement quotidien du fer globulaire selon la méthode utilisant le fer radio-actif. Les chiffres observés ont été comparables dans leur résultat à ceux obtenus par l'épreuve de marquage au chrome 51.

Une recherche systématique des auto-anticorps a été faite chez nos malades et dans un certain nombre de cas de la littérature. Elle a toujours été négative.



4 - Etude de l'érythropoïèse - Données apportées par l'étude au radio-fer -

La moelle osseuse de la maladie de FANCONI est donnée classiquement comme aplasique. En fait, la plupart des observations récentes ont permis de comprendre que cette aplasie ne représente que la phase terminale de la maladie et qu'elle est précédée par une phase pendant laquelle persistent des cellules dans la moelle.

Chez la plupart des malades qui ont pu être étudiés dès les phases précoces de l'affection et même chez certains malades étudiés avant l'apparition des troubles hématologiques, la richesse cellulaire est souvent normale, parfois supérieure à la normale, rarement diminuée. Il faut d'ailleurs noter que cette richesse cellulaire est souvent variable d'un secteur à l'autre, comme nous l'avons observé dans deux cas.

Si l'on suit l'évolution de la richesse cellulaire tout au long de celle-ci, on assiste, dans la majorité des observations, à un appauvrissement progressif.

Nous avons fait chez nos malades des biopsies médullaires qui nous ont permis un examen histologique d'un secteur de la moelle osseuse ; celles-ci ont confirmé les notions ci-dessus concernant la richesse cellulaire et montré l'absence de fibrose, de sclérose ou d'ostéo-sclérose, et d'hyperplasie réticulaire contrairement à ce qu'a signalé ROHR (270).

Il existe généralement, dès le début de l'affection un déséquilibre entre les diverses séries. Ainsi constate-t-on habituellement une augmentation relative du nombre des érythroblastes qui témoigne le plus souvent d'une hyperplasie de ceux-ci. Plus tard, cette hyperplasie diminue et laisse place à une hypoplasie relative par rapport aux granulocytes. Cette évolution se fait parallèlement à l'appauvrissement global de la moelle.

A la phase d'hypoplasie érythroblastique correspond une diminution nette des réticulocytes dans le sang. Par contre, à la phase d'hyperplasie érythroblastique de la moelle osseuse correspond, paradoxalement, une diminution des réticulocytes dans le sang. Cette diminution n'apparaît d'ail-

leurs pas si l'on examine seulement le pourcentage des réticulocytes par rapport aux hématies, mais devient nette lorsqu'on exprime le taux des réticulocytes en chiffre absolu.

Cette constatation suggère l'existence d'un trouble de la maturation érythroblastique. Il est souvent mis en évidence par le seul examen histologique, comme dans l'une de nos observations ; mais il n'a dans aucun cas l'allure nette d'une coupure de l'érythropoïèse en un point précis comme dans la maladie de BLACKFAN-DIAMOND. Cette anomalie est particulièrement évidente dans deux des cas que nous avons explorés par le radio-fer.

Dans ces deux cas existait un renouvellement plasmatique légèrement supérieur à la normale (0,60 et 0,65 mg/kg/jour) alors que l'incorporation du fer dans les érythrocytes était très inférieure à la normale (30 % et 35 %). Dans le troisième cas, le renouvellement plasmatique du fer était plus élevé encore (1 mg/kg/jour) et l'incorporation globulaire du fer normale (80 % au 10ème jour) : ce dernier cas différait des deux premiers par une réticulocytose élevée à 100.000 par mm³ contre 20.000 et 30.000 dans les deux autres cas au moment de l'épreuve isotopique.

En ce qui concerne la lignée granulocytaire et plaquettaire, des troubles de maturation ont été également signalés par divers auteurs : présence de granulations "toxiques", asynchronisme nucléo-cytoplasmique dans la division cellulaire, absence des mégacaryocytes ou mégacaryocytes géants sans formation de plaquettes.

5 - Evolution de l'insuffisance médullaire -

Peu de documents permettent de suivre l'évolution de l'érythropoïèse au cours de la maladie. Les données de la littérature comme les observations que nous avons citées amènent à penser que l'insuffisance médullaire est progressive. D'abord qualitative, avec hyperplasie mais insuffisance médullaire relative, elle aboutit à une insuffisance médullaire absolue et une hypoplasie médullaire vraie. Dans les observations de la littérature et dans les deux observations rapportées où elle a été pratiquée, la splénectomie n'a pas paru influencer nettement cette évolution :

tout au plus, dans l'un de nos cas et dans quelques uns de la littérature (77, 94, 114, 122, 269) a-t-on cru pouvoir noter, au moins à titre temporaire, une diminution de la tendance hémorragique et une élévation mineure de la réticulocytose.

L'insuffisance médullaire de la maladie de FANCONI paraît donc, bien qu'on en ignore la cause réelle, très particulière par son évolutivité. Elle s'accompagne d'une hémolyse qui la précède et qui paraît résulter - tout au moins dans les cas où elle a été étudiée - non pas d'un défaut globulaire qu'on aurait pu concevoir comme conséquence du dysfonctionnement médullaire, mais d'un mécanisme extra-globulaire.

L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE DE LA PANCYTOPENIE INDIOPATHIQUE CHRONIQUE

Le cadre des pancytopénies, non liées à une maladie héréditaire ou acquise, ou à une cause toxique bien définie, est très mal précisé. Il a été récemment essayé (33) à propos de quarante observations, de présenter un tableau clinique cohérent de la pancytopénie idiopathique chronique. Notre intention est surtout, d'une part de tenter de préciser ce tableau et d'autre part de discuter la pathogénie de la cytopénie à la lumière de 36 explorations isotopiques par le chrome radio-actif, par le fer 59 ou par ces deux procédés que nous avons faites depuis deux ans.

1 - Caractère apparemment idiopathique de l'affection -

Le caractère idiopathique de la pancytopénie est le plus facile - au moins théoriquement - à préciser. Encore est-il quelquefois difficile d'éliminer une leucose, dont de nombreuses observations (7, 104, 221) ont montré qu'elle pouvait pendant longtemps n'évoluer que sous le masque d'une pancytopénie, sans envahissement du sang ni des centres. Le myélome (135) et certaines aplasies peuvent se rejoindre cliniquement par l'existence d'une dysglobulinémie et d'un certain degré de plasmocytose médullaire. Le mécanisme immuno-hématologique signalé dans divers cas (88, 89) peut être difficile à confirmer comme cause de la pancytopénie chez un sujet polytransfusé. Il est souvent difficile de dire si l'on doit seulement imputer à une insuffisance rénale plus ou moins importante (264), à une insuffisance hépatique (180, 254), ou à un dysfonctionnement endocrinien (204) une insuffisance médullaire. Enfin, il n'est jamais certain que le meilleur interrogatoire n'ait pas négligé un produit toxique pour la moelle ; à l'inverse, dans le considérable "catalogue" des produits incriminés à l'origine d'une aplasie médullaire, il paraît évident que la paternité de certains, fort répandus et considérés comme en cause dans quelques observations seulement, doive être considérée comme très douteuse.

Nous avons cependant éliminé de cette étude plusieurs cas où une discussion aurait pu naître.

2 - Données cliniques extraites de la littérature -

Des observations de pancytopenie ainsi définie sont décrites de longue date dans la littérature, dans le cadre des panmyélopathies chroniques acquises (11), de l'atrophie myéloprogressive (116), des anémies réfractaires primitives (331), des panmyélophthisies (159), de la myélite chronique interstitielle (268), des pseudo-aplasies (309).

Des descriptions de cas semblables à ceux que nous avons observés sont présentes dans les publications de ADAMS (1), BJÖRKMAN (41), BRAUNSTEINER (58), BUTZENGEIGER (63), DAVIDSOHN (93), LOEB (209), MIYAKE (232), SAKOL (277) notamment. Deux revues générales très complètes font état d'un certain nombre de cas très voisins de ceux que nous avons suivis : celle de BOMFORD et RHOADS (47) qui isolent 31 cas d'insuffisance médullaire chronique, d'évolution lente quelquefois progressive, quelquefois stationnaire, à moelle non aplasique dans plusieurs cas et dont 14 seraient idiopathiques ; celle de SHIH YUAN TSAI (292) qui étudie 26 malades âgés de 20 à 67 ans présentant une anémie avec réticulopénie, leucopénie et thrombocytopénie inconstante et hypoplasie érythrocytaire de la moelle ; 10 d'entre eux sont morts après une évolution qui a pu atteindre 10 ans ; les autres malades sont dans un état stationnaire ou paraissent guéris.

L'affection paraît toucher avec une fréquence égale les deux sexes. On a montré également qu'elle peut survenir à n'importe quel âge, nos observations s'échelonnant entre 1 an et 81 ans. Les observations publiées dans la littérature montrent ce même échelonnement ; en particulier les 31 cas de BOMFORD et RHOADS (47) concernent 17 femmes et 13 hommes dont l'âge varie entre 6 mois et 72 ans.

3 - Mode de début - Symptômes cliniques -

Le début se fait habituellement de façon progressive ; c'est l'anémie qui révèle le plus souvent (30 cas sur 40) la maladie, parfois associée à des signes hémorragiques - épistaxis, ecchymoses fréquentes, ménorragies. Il s'écoule souvent un long délai, l'asthénie, la pâleur, la dyspnée d'effort des malades restant rebelles aux thérapeutiques symptomatiques, avant que le premier hémogramme soit pratiqué.

Le début se fait quelquefois de façon aiguë en apparence. Dans ces cas, il s'agit en fait d'une révélation de la maladie à l'occasion d'une maladie infectieuse intercurrente. Dans deux cas, c'est un accès palustre qui a marqué le début apparent de la maladie, l'anémie secondaire à cet incident ne se réparant que lentement et incomplètement.

Les signes cliniques sont en rapport avec la cytopénie. Ce sont ceux liés à l'anémie qui sont les plus constants : asthénie, pâleur, dyspnée d'effort; chez deux malades âgés, des crises d'angine de poitrine, disparaissant ultérieurement après transfusions, ont été le signe clinique le plus apparent.

Les signes hémorragiques étaient observés dans la moitié des cas. Dans 10 observations, les hémorragies n'ont jamais été inquiétantes, se bornant à des ecchymoses, des pétéchies, des épistaxis. Dans 10 autres cas, les hémorragies ont été sévères, à l'un quelconque des moments de l'évolution. Un syndrome hémorragique diffus lié à une thrombopénie très importante a été observé dans deux cas où la moelle, après une évolution de 2 ans environ, était très pauvre. Deux autres malades ont présenté un syndrome hémorragique grave, en partie lié à une fibrinolyse précoce, aussitôt après splénectomie : tous deux ont subi une exsanguinotransfusion ; l'un d'eux est mort.

Les signes infectieux sont les moins fréquents. Il a été observé quelques accidents de la sphère rhino-pharyngée : angines, otites à répétition. Par contre, les accidents infectieux consécutifs à la splénectomie paraissent fréquents : sur 11 interventions, 5 ont été suivies d'accidents infectieux sévères (pneumopathie, pleurésie purulente, abcès sous-phrénique, pyonéphrite) ; deux de ces malades sont morts.

4 - Signes hématologiques -

Les symptômes hématologiques sont définis par l'existence d'une pancytopénie. En fait, seule l'anémie est rigoureusement constante. Il est rare que, si la lignée leucocytaire et plaquettaire est respectée au premier examen, une cytopénie la concernant apparaisse ultérieurement (3 cas sur 40).

L'anémie est normochrome, sans anisocytose ni poikilocytose, sans érythroblastémie. Dans tous les cas, elle était inférieure à 3.500.000 par mm³. En l'absence de traitement, elle était tantôt stable, en palier, aux environs de 3.000.000, ne se manifestant que par une asthénie, tantôt au contraire évolutive, descendant à des chiffres inférieurs à 1.500.000 par mm³, les transfusions ne relevant ces chiffres que peu de temps.

La leucopénie est caractérisée par une neutropénie ; une lymphopénie en valeur absolue l'accompagne dans un tiers des observations. Cette leucopénie est modérée (3.000 à 5.000 leucocytes par mm³) dans la moitié des cas ; en cas d'infection intercurrente, il apparaît une leucocytose avec polynucléose.

La thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes par mm³ n'est présente que chez 32 des 40 malades étudiés. Dans les autres cas, le chiffre des plaquettes est, soit normal, soit modérément abaissé autour de 150.000 par mm³. Dans ces cas, il n'a pas été noté d'anomalie morphologique des plaquettes, ni d'anomalie de la crase sanguine (consommation de prothrombine, rétractilité du caillot, test de BIGGS plaquettaire).

5 - Existence d'une hyperhémolyse modérée au cours de la pancytopénie idiopathique chronique -

Nous avons exploré en deux ans 36 cas de pancytopénie idiopathique chronique par les méthodes de marquage des hématies au chrome radio-actif et d'utilisation globulaire du fer 59. Ces 36 malades comportent 20 hommes et 16 femmes, âgés de 14 à 70 ans ; 34 d'entre eux avaient une affection évoluant depuis plus d'un an. Les résultats de l'exploration fonctionnelle de l'érythropoïèse sont reproduits dans les tableaux 7, 8 et 9 .

L'hémolyse a été appréciée chimiquement par le dosage de la bilirubine sérique indirecte et par le dosage de la stercobiline. Dans ces observations, le chiffre de la bilirubinémie était inférieur à 10 mg dans 20 cas sur 29, compris entre 10 et 20 mg dans 9 cas. L'excrétion de la stercobiline était inférieure à 300 mg dans 16 cas sur 18 . Ces chiffres montrent qu'il n'existe d'hémolyse patente dans aucun cas, ce qui est en accord avec les données d'autres auteurs (14, 47, 136, 292, 309) et avec les constatations que nous avons faites chez d'autres malades atteints de cette affection (33).

L'étude de la durée de survie des hématies marquées auto-transfusées a pu être faite dans 26 cas dans de bonnes conditions. On n'a observé qu'une fois une survie normale des hématies, 9 fois une survie modérément diminuée, 15 fois une survie nettement diminuée. Dans 9 observations où la courbe d'évolution de la radio-activité splénique par rapport à la radio-activité circulante a été dressée, il existe 6 fois une séquestration excessive de l'isotope.

Il semble donc exister, chez la plupart des malades, une hyperhémolyse modérée. Mais chez 9 malades seulement, la destruction quotidienne par sénescence et hémolyse est supérieure à 2,5 % par jour du stock globulaire.

Les données complémentaires au sujet du mécanisme de l'hémolyse sont encore trop fragmentaires pour qu'il puisse en être fait état. Nous n'avons dans aucun cas pu trouver d'anticorps sériques en dehors d'agglutinines anti-leucocytaires post-transfusionnelles (6 cas sur 26). La résistance osmotique des hématies était normale dans tous les cas. Dans deux cas, nous avons testé la survie des globules étrangers chez le sujet : il existait dans ces deux cas une destruction quotidienne globulaire du même ordre que celle des propres globules du sujet. Sur 12 malades chez lesquels la durée de vie des hématies étrangères a été étudiée par la méthode d'ASHBY, elle était 7 fois modérément raccourcie (209, 292). Toutes ces données tendraient à faire admettre une hyperhémolyse modérée, non liée uniquement à un défaut globulaire. Nous ne possédons aucun document objectif qui permette de dire si l'hémolyse est corrigée, en totalité ou en partie, par la splénectomie.

6 - L'insuffisance médullaire de la pancytopénie idiopathique chronique -

L'érythropoïèse était appréciée par la richesse des frottis médullaires, la ponction-biopsie de la moelle, la richesse du sang circulant en réticulocytes, le calcul de la production médullaire à partir de la durée de vie des hématies circulantes, le test d'utilisation du radio-fer.

L'examen de la moelle montre dans quelques cas des images d'hypoplasie médullaire franche avec érythroblastopénie ; ce n'est le cas que dans 2 des 36 observations étudiées par les techniques isotopiques, de 11 des 40 cas

ayant fait l'objet d'une étude clinique antérieure (33). La confrontation des résultats de l'examen de la moelle avec l'allure clinique de la maladie paraît indiquer une évolution plus rapide et plus grave dans ces cas que dans la majorité des autres observations.

F..... Marie-José, âgée de 13 ans, présente des signes hémorragiques depuis Décembre 1955. En février 1957, une avulsion dentaire entraîne une hémorragie grave. En Avril de la même année, puis en Juin, deux épisodes pneumoniques ont une symptomatologie grave. Elle meurt en Novembre 1957 dans un tableau hémorragique (épistaxis, moeléma, hémorragie méningée). Suivie de Décembre 1956 à Novembre 1957, elle a présenté constamment une pancytopenie sévère; la réticulocytose était sans cesse inférieure à 20.000 éléments par mm³; la moelle prélevée à 4 reprises était pauvre avec une érythroblastose variant de 5 à 15 %.

Des observations de ce type diffèrent sensiblement de la plupart de celles que nous avons notées. Elles s'apparentent davantage à celle de l'atrophie myéloïde chronique de FERRATA (116). Certains auteurs (47) les classent en dehors de la pancytopenie idiopathique chronique telle que nous l'envisageons. Cependant, d'autres observations montrent une évolution prolongée qui laisse entendre une stabilité de l'insuffisance médullaire.

S..... Germaine, âgée de 61 ans, présente depuis 7 ans une pancytopenie qui se marque cliniquement par une asthénie et des épistaxis modérées. L'anémie est stable à 2.500.000. La moelle, prélevée à 9 reprises en 6 ans, a toujours montré des frottis pauvres, une érythroblastopénie entre 5 et 10 %; une ponction -biopsie de la crête iliaque a confirmé ce fait. L'épreuve au fer radio-actif ne montre aucun signe de métaplasie hépatique ou splénique. Quelques transfusions très espacées, permettent le maintien d'une activité sensiblement normale pour la malade depuis six ans.

La plus grande part de nos observations montre cependant sur les lames une richesse érythroblastique normale ou accrue. C'est ce fait qui avait déjà frappé, dès 1934, THOMPSON et RICHTER, dont 8 malades sur 13 présentaient une hyperplasie myéloïde modérée ou nette (309). Sur 50 cas, non tous idiopathiques, réunis par BOMFORD et RHOADS, 23 cas montrent à l'examen de la moelle une cellularité normale ou augmentée, avec parfois augmentation de la proportion des cellules les plus jeunes, voire des Hémocytoblastes.

Le chiffre de la réticulocytose, qui témoigne plus réellement du fonctionnement vrai de la moelle, était plus souvent perturbé : dans 6 cas seulement sur 49, il dépassait 100.000 par mm³. La comparaison du chiffre des réticulocytes et de l'érythroblastose médullaire montre dans beaucoup de cas une différence significative que l'on peut retenir comme indice d'un trouble de la maturation érythroblastique. La lecture des observations publiées montre qu'un tel trouble est présent dans d'autres cas : réticulocytose moyenne de 2,9 % pour une anémie en moyenne de 1.900.000 chez les 23 malades à moelle hyperplasique de BOMFORD et RHOADS (47), réticulocytose moyenne de 20 % de la normale pour une proportion érythroblastique peu inférieure à la normale chez 4 malades de GIBLETT (136).

Nous avons pu calculer à 16 reprises la production érythrocytaire à partir de la durée de survie des hématies auto-transfusées marquées et des variations de volume globulaire. Il existait dans 5 cas une insuffisance absolue de l'érythropoïèse, et dans 11 cas, une insuffisance relative de celle-ci.

La vitesse de disparition du fer plasmatique était largement variable ; en réalité, le chiffre obtenu nous a paru sans aucune signification s'il n'était confronté avec le taux du fer plasmatique ; en effet, un certain nombre de nos malades avaient une sidérémie élevée. Dans ces conditions, le taux du renouvellement du fer plasmatique était 5 fois compris dans les valeurs normales, 5 fois compris entre une et 2 fois la normale, 9 fois compris entre 2 et 4 fois la normale, 4 fois compris entre 4 et 7 fois la normale. Le taux d'incorporation du radio-fer dans les érythrocytes était 8 fois compris dans les valeurs normales, 12 fois modérément abaissé (30 à 50 %), 3 fois très nettement abaissé (en dessous de 30 %). Par contre, lorsque le taux d'incorporation globulaire du fer était rapporté à la quantité de fer plasmatique renouvelé par jour, les valeurs obtenues de renouvellement globulaire du fer étaient 8 fois dans les limites de la normale, 11 fois modérément augmentées, 4 fois nettement augmentées.

7 - Troubles qualitatif du fonctionnement médullaire -

Dans un groupe de 13 malades, il existe un taux du renouvellement plasmatique du fer élevé, de 2 à 7 fois la normale, mais en contraste, l'incorporation globulaire est médiocre ou basse (20 à 50 %). L'avidité du sacrum pour le fer est normale ou même excessive, mais la décroissance de la radio-activité mesurée au niveau de l'os est lente.

Nous avons cherché à comparer les données ainsi obtenues avec celles fournies par les autres documents concernant l'érythropoïèse. Si grossière que puisse être cette comparaison, on peut noter qu'il existe, chez les sujets présentant un renouvellement du fer plasmatique élevé et une incorporation globulaire basse, une érythropoïèse médullaire importante et une réticulocytose sanguine basse, dans tous les cas inférieure à 60.000 par mm³. Par ailleurs, le calcul de la production médullaire à partir de la survie des hématies marquées aboutit à des résultats en concordance avec le taux du renouvellement globulaire du fer.

De tels résultats s'accordent avec ceux publiés dans la littérature, et nous les avons observés nous-mêmes dans diverses affections comportant un trouble de la maturation médullaire, anémie de COOLEY, anémie pernicieuse de BIERMER, anémie de FANCONI. Mais dans ces trois affections, il existe un trouble morphologique net qui rend facile à concevoir l'idée d'une mort prématurée d'une fraction des éléments de la série rouge. Au cours de la pancytopénie idiopathique chronique, aucune altération morphologique de ce type n'a été retrouvée si l'on excepte quelques cas où un déséquilibre modéré peut être vu, avec hyperplasie relative des éléments jeunes par rapport aux cellules plus âgées (47, 244). Par ailleurs, à notre connaissance, aucune expérimentation du type de celle de LONDON (212) prouvant la destruction hémoglobinique précoce dans l'anémie de BIERMER à l'aide de stercobiline marquée à l'azote lourd n'a été menée dans la pancytopénie idiopathique chronique.

Cas	Réticulocyte (milliers / mm ³)	Erythroblastose médullaire	Taux du renou- vellement plas- matique du fer (mg/kg/j.)	Taux du re- nouvellement globulaire du fer (pourcentage du fer injecté)	Auto-transfusion d'hématies marquées au Cr 51 T 50 Production (jours)vraie	Production théorique de compensation
1	40	28			18*	
2	35	30			20	2,1
3	50	34	1,20	80	22	1,6
4	160	46			15	2,2
5	90	24			19	2,1
6	50	22	0,65	80		2,8
7	35	7	1,50	85		
8	30	28	1,60	70	18	
9	25	28	0,80	85	25	
10	50	40			17	1,4
11	55	35			12	
12	30	37			26	
13	25	11	0,80	70	20	
14	60	20			23	1,5
15	65	33	1,30	65	16	2,5
						2
						3,2

Tableau 7 - Constatations isotoniques dans 15 cas de pancytopenie idiopathique chronique -
Existence d'une hyperplasie érythropoïétique modérée -

* iso transfusion de globules marqués

Cas	Réticulocytose (milliers / mm ³)	Erythroblastose médullaire (pour 100 cel- lules nucléées)	Taux de renou- vellement du fer plasmati- que (mg / kg / j)	Taux du renou- vellement globulaire du fer (pourcentage du fer injecté)	Auto-transfusion d'hématies marquées au Cr 51 T 50 (jours) vraie	Production théorique de compensation
1	15	35	0,65	30	19	2,8
2	30	15	0,80	25	20	2
3	45	25	1,30	40	22	2
4	30		0,90	45	20	
5	40	40	2	30		
6	35	44			30	0,40
7	30	38	2,2	25	23	1,2
8	55	36	0,9	45		
9	20	46	1,6	35	20	1,9
10	15	30	1,2	45		4
11	70		2	50	18	2,6
12	95	75	3	20		3,6
13	65	40			18	1,9
						3,4

Tableau 8

- Constatations isotopiques dans 14 cas de pancytopenie idiopathique chronique -
- Existence d'une discordance entre l'érythropoïèse potentielle (érythroblastose médullaire, taux de renouvellement plasmatisque du fer) et l'érythropoïèse réelle.

Auto-transfusion d'hématies
marquées au Cr 51
T 50 Production
(jours) vraie Production
théorique de
compensation

Taux du
renouvellement
globulaire
plasmatique du fer
(pourcentage du
fer injecté)

Erythroblastose
médullaire
(pour 100 cel-
lules nucléées)

Réticulocytose
(milliers/mm³)

Cas

1	10	23	0,45	65	25		
2	30	27	0,35	40			
3	15	26	0,40	80	23		
4	90	50	0,45	35			
5	35	4	0,40	35	18	0,9	2,6
6	40	13			25		
7	50	18			23	1,0	1,9

Tableau 9 - Constatations isotopiques dans 7 cas de pancytopenie idiopathique chronique -
- Production érythrocytaire normale ou légèrement inférieure à la normale -

8 - Evolution de l'insuffisance médullaire de la pancytopenie idiopathique chronique -

Un autre point important est de préciser le caractère évolutif ou non des lésions fonctionnelles de la moelle. L'insuffisance médullaire relative avec ou sans "dysérythropoïèse" constitue - t - elle ou non un stade évolutif de la maladie avant l'hypoplasie médullaire vraie, comme au cours de la maladie de FANCONI ? Le recul que nous possédons actuellement ne permet pas de l'affirmer ; en particulier, nous n'avons pas pu pratiquer à plusieurs années d'intervalle la même exploration isotopique chez le même malade.

Cependant, un argument important paraît être, d'une part la stabilité de l'anémie durant plusieurs années sans variation nette, d'autre part, l'absence de modification frnache de l'image histologique de la moelle dans la plupart des cas où deux ponctions ou davantage ont été séparées par un délai de plus de deux ans.

L'étude plus complète des modifications de l'érythropoïèse et de l'érythrolyse, soit spontanément, soit sous l'influence des thérapeutiques, comme LOEB (209) a pu le faire dans deux cas en montrant après splénectomie et après corticothérapie l'élévation de l'incorporation globulaire du radio-fer, paraît indispensable en vue de préciser davantage le pronostic de l'affection.

9 - Conclusion - Individualité de la maladie -

Les données actuellement réunies permettent cependant de donner à la pancytopenie idiopathique chronique un visage particulier. Elle se distingue des aplasies et des hypoplasies médullaires primitives ou toxiques par plusieurs caractères : il existe une hyper-hémolyse de siège apparemment splénique ; l'insuffisance médullaire vraie n'est que relative dans la plupart des cas ; il existe souvent une discordance entre l'hyperplasie érythropoïétique "potentielle" (état histologique de la moelle, taux du renouvellement plasmatique du radio-fer) et le fonctionnement érythropoïétique "réel". Ces caractères, associés aux éléments cliniques que sont la longue durée d'évolution et le caractère apparemment primitif de la maladie suffisent, semble-t-il, à faire classer l'affection dans un cadre qui lui est propre parmi les insuffisances médullaires.

- 117 -

CONCLUSION

L'insuffisance médullaire a été explorée sur deux plans, clinique et expérimental.

Sur ce dernier plan, il a pu être montré qu'un sérum immun anti-érythrocytaire pouvait agir sur les érythroblastes. Cette constatation, outre son intérêt sur le plan purement immunologique (identité antigénique au moins partielle des érythrocytes et des érythroblastes), explique l'insuffisance médullaire relative de nombreuses anémies hémolytiques dues à des anticorps. Par contre, nous n'avons pas confirmé les suppositions des auteurs qui ont cru pouvoir admettre l'existence d'une insuffisance médullaire par épuisement : si le matériel prélevé par saignée est réinjecté, c'est-à-dire s'il n'existe pas de carence ferrique ou protéique, les saignées répétées n'entraînent pas d'hypoplasie médullaire.

L'étude clinique a été menée à l'aide de divers tests dont la signification et la valeur sont envisagées. Parmi eux le calcul de la production médullaire à partir des chiffres de la destruction d'hématies marquées permet d'obtenir une idée assez précise de l'érythropoïèse réelle, et, par comparaison avec le taux de l'hémolyse, de définir quantitativement une insuffisance médullaire absolue et une insuffisance médullaire relative.

L'épreuve utilisant le radio-fer est d'interprétation complexe. Il est montré que le taux du renouvellement plasmatique du fer n'est pas un index de l'érythropoïèse réelle, mais de l'érythropoïèse potentielle. Le taux du renouvellement globulaire du fer indique quant à lui l'érythropoïèse réelle ou efficace. Mais les chiffres obtenus sont excessifs par rapport à ceux fournis par d'autres méthodes. Il est proposé l'hypothèse physiologique d'un pool labile du fer, intermédiaire entre le fer plasmatique et le fer érythroblastique ; les équations tirées de cette hypothèse aboutissent à des calculs satisfaisants de l'érythropoïèse.

D'autre part, dans divers cas, une dissociation nette existe entre un renouvellement rapide du fer plasmatique et une incorporation globulaire basse. L'étude de ce phénomène, notamment au cours des pancytopenies idiopathiques chroniques, aboutit à la notion d'un trouble qualitatif de l'érythropoïèse.

Les tests envisagés ont été utilisés dans l'exploration clinique de divers cas pathologiques. Il a été ainsi possible de montrer une différence nette du taux de réaction de la moelle entre les anémies hémolytiques génotypiques du type MINKOVSKI et les anémies hémolytiques par auto-anticorps.

Cinq cas de maladie de FANCONI ont été explorés et montrent l'existence d'un trouble qualitatif, évolutif (à la différence du trouble qualitatif stationnaire de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND) du fonctionnement érythropoïétique. Enfin, parmi les observations de pancytopénie idiopathique chronique, dont 36 ont été étudiées par les isotopes radioactifs, il est possible d'isoler des cas nombreux où existe un trouble qualitatif de la moelle, ce trouble expliquant l'impossibilité pour une moelle apparemment riche de pallier à une hémolyse cependant modérée.

* * * * *

Vu, le Président de Thèse :

Mr. Joan BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L.BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - Adams (E.B.)
Aplastic anemia. Review of twenty-seven cases.
Lancet 1951 I 657
- 2 - Althoff (H.)
Zur Panmyelopathie Fanconi als Zustandbild multipler Abartungen.
Zeitschr. f. Kinderheilk. 1953 72 267
- 3 - Althoff (H.) Werner (M.)
Vorkommen und Bedeutung der Erythropiese bei der Erythroblastosis foetalis.
Acta Haemat. 1957 18 126
- 4 - Altman (K.I.) Miller (C.)
A disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia.
Nature 1953 172 868
- 5 - Amano (S.)
Studies on pathological changes caused by the atomic bomb test exposure.
in Hiroshima.
in research in the effects and influence of the nuclear bomb test explosions.
Tokyo. 1956 p. 1725
- 6 - Ambs (E.)
Die Hämoglobin-Verteilungskurve bei experimentellen Anämien.
Zugleich ein Beitrag zur Frage der Reticulocyten
Acta Haemat. 1957 18 336
- 7 - André (L.) Martin (J.) Rispe (R.) Mollaret (L.)
Leucoblastose médullaire précédée d'hypoplasie.
Soc. Med. Hop. Paris Séance du 24/6/1955
- 8 - Arbouys (A.) Eyquem (A.)
Anémie expérimentale hémolytique avec crises hémolytiques itératives
par injections répétées d'hétéro-immuns sérums d'origine polyspécifique.
5° congrès int. Hémat. Paris 1954

- 9 - Ashby (W.)
The determination of the length of life of transfused blood corpuscles
in man.
J. Exp. Med. 1919 29 267
- 10 - Astaldi (G.)
La moelle osseuse au cours des anémies aplastiques.
Sem. Hop. Paris 1954 30 3102
- 11 - Astaldi (G.) Rondanelli (E.G.) Gorini (P.) Strosselli (E.)
La mielopenie primitiva . Inquadramento nosologica.
Min. Med. 1954 45 1026
- 12 - Austoni (M.E.)
Cytoautoradiography Fe 59 uptake by bone marrow cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 92 6
- 13 - Baar (H.S.)
Studies in anaemias of infancy and early childhood. Experiments on
blood regeneration and their significance for life span of erythrocytes.
Arch. Dis. Child. 1943 18 65
- 14 - Baar (H.S.)
The life-span of red blood corpuscles in erythroptosis.
Acta Haemat. 1952 7 17
- 15 - Baar (H.S.) Lloyd (T.W.)
The life span of the red blood corpuscles and the maturation time of
reticulocytes.
J. Phys. 1940 98 12
- 16 - Badenoch (J.) Callender (S.T.)
The use of radioactive iron in the investigation of anaemia.
Brit. J. Radiol. 1954 27 381
- 17 - Bailey (I.S.) Prankerd (T.A.J.)
Studies in thalassemia.
Brit. J. Haemat. 1958 4 150
- 18 - Bakemier (R.F.) Swisher (S.N.)
Mixed agglutination of leukocytes and erythrocytes in relation to
studies of leukocytes antigens.
Blood 1957 12 913

- 19 - Battle (J.D.)
Hereditary sphérocytosis. Pathogenesis of the " hémolytic " crisis.
Am. J. Med. Sc. 1952 224 82
- 20 - Baxter (C.F.) Belcher (E.H.) Harriss (E.B.) Lamerton (L.F.)
Anaemia and erythropoiesis in the irradiated rat, an experimental study
with particular references to techniques involving radio-active iron.
Brit. J. Haemat. 1955 I 86
- 21 - Belcher (E.H.) Gilbert (I.G.F.) Lamerton (L.F.)
Experimental studies with radioactive iron.
Brit. J. Radiol. 1954 27 387
- 22 - Bénéard (H.) Gajdos (A.) Gajdos-Torök (M.)
Etude de la biosynthèse de l'hème in vitro à l'aide des isotopes radio-
actifs à partir de sang de lapin intoxiqué par le plomb.
C.R. Soc. Biol. 1958 152 296
- 23 - Bénéard (H.) Gajdos (A.) Gajdos-Torök (M.)
Anémie hypochrome hypersidéroplasmatisque du lapin à la suite d'une into-
xication par le fluorure de sodium. Mécanisme pathogénique.
C.R. Soc. Biol. 1958 152 416
- 24 - Benike (T.) Gormsen (H.) Moller (B.)
Etude comparée des ponctions médullaires du sternum, de la crête
iliaque et d'une épine vertébrale lombaire.
Acta Med. Scand. 1956 155 377
- 25 - Benkő (A.) Szabo (T.) Soltesz (R.) Reinhold (A.)
Effect of anti-bone marrow serum in dogs. Influence of changes produced
by this serum.
Acta Med. Scand. 1953 147 1
- 26 - Berlin (R.)
Red cell survival studies in normal and leukemic subjects.
Acta Med. Scand. 1951 Suppl. 252
- 27 - Berlin (N.I.) Beeckman (M.) Elmlinger (P.J.) Lawrence (J.H.)
A comparative study of the Ashby differential agglutination,
C 14 and Fe 59 methods for the determination of red cells life span.
J. Lab. Clin. Med. 1957 50 558

- 28 - Berlin (N.I.) Huff (R.L.) Vandyke (D.C.) Hennessy (T.G.)
The blood volume of the adult rat as determined by Fe 59 and
P 32 labelled red cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949 71 176
- 29 - Berlin (N.I.) Lawrence (J.H.) Elmlinger (P.J.)
Recent advance in the knowledge of total red cell volume, production
and destruction.
Blood 1957 12 147
- 30 - Bernard (J.) Attal (C.)
Les aplasies de la moelle et du sang provoquées par le chloramphénicol.
Sang 1955 31 1150
- 31 - Bernard (J.) Grenet (P.) Ossipowski (B.)
Notes cliniques sur l'anémie hypochrome du petit enfant.
Sem. Hop. Paris. 1951 27 2994
- 32 - Bernard (J.) Inceman (S.) Hovasse (M.)
Les anémies hypoplastiques du petit enfant.
Sem. Hop. Paris 1951 27 2984
- 33 - Bernard (J.) Mathé (G.) Najean (Y.)
Etude de quarante observations de pancytopénie idiopathique
chronique.
Sang 1958 29 104
- 34 - Bernard (J.) Mathé (G.) Najean (Y.)
Contribution à l'étude clinique et physiopathologique de la maladie
de Fanconi.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958 3 599
- 35 - Bessis (M.) Breton-Grius (J.)
Le cycle du fer dans l'organisme révélé par le microscope électro-
nique.
Path. Biol. 1957 19 2173
- 36 - Bethard (W.F.) Wissler (R.W.) Thompson (J.S.) Schroeder (M.)
Robson (M.J.)
The effects of acute protein depletion on the distribution of
radio-iron in rat tissues.
Blood 1958 13 146

- 37 - Betke (K.) Debatin (F.) Sauthoff (R.)
Aplastische Krise bei konstitutionnelle hämolytischen Ikterus.
Deutsche Med. Wschr. 1955 80 1358
- 38 - Beutler (E.) Blaisdell (R.K.)
Iron enzymes in iron deficiency. Catalase in human erythrocytes.
J. Clin. Invest. 1958 37 833
- 39 - Bjorklund (B.)
Serological analysis of components in hemopoietic tissue.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952 79 325
- 40 - Bjorklund (B.) Hellstrom (L.)
Studies on the effect of anti-bone marrow serum.
Acta Med. Scand. 1951 139 122
- 41 - Björkman (S.E.)
Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. A studie
of four cases.
Blood 1956 II 250
- 42 - Boiron (M.)
L'anémie des leucoses aigües. Etude clinique, cytologique et biologique.
Thèse Med. Paris 1954
- 43 - Boiron (M.) Meeus-Bith (L.) Paoletti (C.) Tubiana (M.) Bousser (J.)
Bernard (J.)
La mesure de la production érythrocytaire chez l'homme à l'aide du
chrome radio-actif.
Revue Hemat. 1958 13 171
- 44 - Boiron (M.) Najean (Y.) Meeus-Bith (L.) Bernard (C.) Bernard (J.)
Exploration isotopique de l'érythrocinétique dans 31 cas de pancyto-
pénie idiopathique chronique.
Path. Biol. sous presse
- 45 - Boiron (M.) Paoletti (C.) Tubiana (M.) Schapira (G.) Dausset (J.)
Bernard (J.)
L'anémie des leucoses aigües.
Sem. Hop. Paris 1955 31 20

- 46 - Boivin (P.) Loverdo (A.) Nicolle (S.) Fauvert (R.)
Etude quantitative de l'hémolyse au moyen des hématies marquées au radio-
chrome 51.
Path. Biol. 1958 34 1059
- 47 - Bomford (R.R.) Rhoads (C.P.)
Refractory anaemia. Clinical and pathological aspects.
Quart. J. Med. 1941 10 175
- 48 - Bomford (R.R.) Rhoads (C.P.)
Refractory anaemia . Aetiology and treatment.
Quart. J. Med. 1941 10 233
- 49 - Bonham-Carter (R.E.) Cathie (I.A.B.) Gasser (C.)
Aplastische Anämie bedingt durch Auto-Immunisierung.
Schweiz. Med. Wschr. 1954 84 114
- 50 - Bonnichsen (R.) Hevesy (G.)
Effect of irradiation on hemin formation.
Acta Chem. Scand. 1955 9 509
- 51 - Borum (E.R.) Figueroa (W.G.) Perry (S.M.)
The distribution of Fe 59 tagged human erythrocytes in centrifuged .
specimens as a function of cell age.
J. Clin. Invest. 1957 36 676
- 52 - Bothwell (T.H.) Callender (S.T.) Mallett (B.) Wits (L.J.)
The study of hematopoiesis using ~~tracers~~ quantities of radio-
active iron.
Brit. J. Haemat. 1956 2 I
- 53 - Bothwell (T.H.) Hurtado (A.V.) Donohue (D.M.) Finch (C.A.)
Erythrokinetics. The plasma iron turnover as a measure of
erythropoiesis.
Blood 1957 12 409
- 54 - Bothwell (T.H.) Pirzio-Biroli (G.) Finch (C.A.)
Iron absorption.
J. Lab. Clin. Med. 1958 51 25
- 55 - Bousser (J.) Christol (D.) Dausset (J.) Rampon (S.) Jallut (H.)
Mery (J.P.)
Episode érythroblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie
hémolytique chronique avec auto-anticorps.
Sang 1955 26 804.

- 56 - Bove (J.R.)
Combined erythroid hypoplasia and symptomatic hemolytic anemia.
New Engl. J. Med. 1956 255 135
- 57 - Bracco (M.) Curti (P.C.) Mosera (N.)
Experimental production of blood disorders in rat by injection of anti-
érythroblastic, anti-leukoblastic and anti-megakaryocytic serum.
Acta Haemat. 1951 6 91
- 58 - Braunsteiner (H.)
Agranulocytose und Panzytopenie.
Wien. Zeit. Inn. Med. 1954 45 470
- 59 - Brion (A.) Bertrand (M.) Cottureau (P.)
Sur la leucopénie infectieuse des chats.
C.R. Soc. Biol. 1954 148 355
- 60 - Brown (J.W.)
A quantitative study of cellular changes occurring in bone marrow fol-
lowing protein deficiency in the rat.
Anat. Rec. 1954 120 515
- 61 - Burckhardt (R.)
Die Myelotomie. Eine neue Methode zur routine-mässig kombinierten
zytologisch-histologischen Knochenmarksbiopsie.
Blut 1956 2 267
- 62 - Burgert (E.O.) Kennedy (R.L.) Pease (G.L.)
Congenital hypoplastic anaemia.
Pediatrics 1954 13 218
- 63 - Butzengeiger (K.H.)
Die Panmyelophthisie und verwandte Zustände der Knochenmarkinsuffizienz.
in Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer Edit.
Berlin. 1953
- 64 - Cajano (A.) Maures (C.)
Anticellular and antiorgan sera.
III Cong. Int. Hémat. Cambridge 1950
- 65 - Callender (S.T.) Mallett (B.J.) Smith (M.D.)
Absorption of haemoglobin iron.
Brit. J. Haemat. 1957 3 186

- 66 - Calvert (R.J.) Robson (T.)
Cortison therapy in erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child. 1956 31 177
- 67 - Caroli (J.) Bernard (J.) Bessis (M.) Combrisson (A.) Malassenet (R.)
Breton (J.)
Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormale.
Etude au microscope électronique.
Presse Med. 1957 65 1991
- 68 - Cathie (I.A.B.)
Erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child. 1950 25 313
- 69 - Cazal (P.)
La masse sanguine et sa pathologie.
Masson Edit. Paris 1955
- 70 - Cazal (P.)
Erythrocytes et erythropathies.
Masson édit. Paris 1957
- 71 - Cecara (B.) Slama (R.) Chomé (J.)
La ponction-biopsie pour examen histologique de la moelle.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958 3 905
- 72 - Chernoff (A.I.) Josephson (A.M.)
Acute erythroblastopenia in sickle-cell anemia and in infectious mono-
nucleosis.
Am. J. Dis. Child. 1951 82 310
- 73 - Combrisson (A.)
Mesure de la libération érythrocytaire et évaluation de l'érythropoïèse.
Rev. Hémat. 1957 12 598
- 74 - Combrisson (A.)
Etude du mécanisme de seize pancytopénies sans splénomégalie à l'aide
des hématies marquées par le chrome radio-actif.
Sang 1958 29 143
- 75 - Combrisson (A.) Cadet (E.) André (R.)
Utilisation du chrome radio-actif pour l'étude de la durée de vie et
de la libération médullaire des hématies.
C.R. Acad. Sc. 1956 242 2663

- 76 - Cooper (M.) Owen (C.A.)
Labeling human erythrocytes with radio-chromium.
J. Lab. Clin. Med. 1956 47 65
- 77 - Cowdell (R.H.) Phizackerley (P.J.R.) Pyke (D.A.)
Constitutional anaemia (Fanconi syndrome) and leukemia in two brothers.
Blood 1955 10 788
- 78 - Craddock (C.G.)
Leukopoiesis and thrombopoiesis. A study of a rate of production by means of depletion.
V° Cong. Int. Hémat. Paris 1954
- 79 - Croizat (P.) Revol (L.) Creyssel (R.) Bosson (P.) Morel (P.)
Les anémies ferriprives hypoplastiques.
Sang 1951 22 98
- 80 - Cronkite (E.P.) Brecher (G.)
Effect of whole body irradiation.
Annual Rev. of Med. 1952 3 193
- 81 - Crosby (W.H.) Ackroyd (J.H.)
The limit of hemoglobin synthesis in hereditary anemia.
Am. J. Med. 1952 13 273
- 82 - Crosby (W.H.) Benjamin (N.R.)
An abnormal hemolytic system associated with leukemia and others disseminated malignant diseases.
Blood 1957 12 701
- 83 - Crosby (W.H.) Rappaport (H.)
Reticulocytopenia in auto-immune hemolytic anemia
Blood 1956 II 929
- 84 - Dacie (J.V.)
The haemolytic anaemias.
Churchill edit. Londres 1954
- 85 - Dacie (J.V.) White (J.C.)
Erythropoiesis with particular reference to its study by biopsy of human bone marrow.
J. Clin. Path. 1949 2 I

- 86 - Dameshek (W.)
Familial hemolytic jaundice. Report of three cases occurring within ten days.
New Engl. J. Med. 1941 224 52
- 87 - Dameshek (W.) Bloom (M.L.)
The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis, with particular reference to the reticulocytopenia, pancytopenia and an abnormal splenic mechanism.
Blood 1948 3 1381
- 88 - Dausset (J.)
Agranulocytoses et leucopénies immunologiques.
Sang 1954 25 683
- 89 - Dausset (J.) Nenna (A.) Tservenis (H.) Bernard (J.)
La pancytopenie chronique idiopathique avec leuco-agglutinine sérique.
Rev. Hemat. 1953 8 316
- 90 - Davidsohn (I.) Hanawalt (E.) Goldman (S.) Hermoni (D.) Muratoris (R.)
Skin toxicity of a hemolytic serum.
A.M.A. Arch. Path. 1957 64 540
- 91 - Davidsohn (I.) Hermoni (D.) Hanawalt (E.)
Experimental hemolytic anemia.
Am. J. Clin. Path. 1957 27 520
- 92 - Davidsohn (I.) Hermoni (D.) Hanawalt (E.)
Experimental hemolytic anemia in rabbits. Protective role of sensitization to the species-specific protein of the hetero-immune hemolytic serum.
Blood 1957 12 710
- 93 - Davidsohn (L.S.P.) Davis (L.J.) Innes (J.)
Studies in refractory anemia.
- Edinburgh Med. J. 1943 30 226
- " 1943 30 431
- 94 - Dawson (J.P.)
Congenital pancytopenia associated with multiple anomalies.
Pediatrics 1955 15 325
- 95 - Debré (R.) Lamy (M.) Sée (G.) Schramek (S.)
La maladie hémolytique.
Ann. Med. 1936 40 251

- 96 - Delage (J.M.)
Pancytopenie familiale
Laval Med. 1956 21 334
- 97 - Delaunay (A.) Pages (J.) Maurin (M.)
Etude d'un sérum-anti-leucocytaire.
Ann. Inst. Pasteur 1947 73 13
- 98 - Demulder (R.)
Iron.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1958 102 254
- 99 - Diamond (L.K.) Blackfan (K.D.)
Hypoplastic anaemia.
Am. J. Dis. Child. 1938 56 464
- 100 - Diggs (L.W.)
The crisis in sickle-cell anemia.
V° Cong. Int. Hémat. Paris 1954
- 101 - Doan (C.A.) Wright (C.S.)
Primary congenital and secondary acquired splenic panhematopenia.
Blood 1946 I 10
- 102 - Donohue (A.M.) Motulsky (A.G.) Giblett (E.R.) Pirzio-Biroli
Viranuvatti (V.) Finch (C.A.)
The use of chromium as a red-cell tag.
Brit. J. Haemat. 1955 I 249
- 103 - Dornhorst (A.C.)
The interpretation of red-cell survival curves.
Blood 1951 6 1284
- 104 - Dreyfus (B.) Bessis (M.)
Leucémies aigües précédées d'une aplasie myéloïde.
Sang 1954 25 787
- 105 - Dreyfus (J.C.)
Recherches sur le fer musculaire.
Thèse Sciences Paris 1950
- 106 - Dreyfus (J.C.) Dausset (J.) Schapira (G.) Kruh (J.)
Métabolisme du globule rouge étudié par l'emploi simultané du fer radio-actif et de la séro-agglutination différentielle.
V° Cong. Int. Hémat. Paris 1954

- 107 - Dreyfus (J.C.) Schapira (G.) Kruh (J.)
Phases initiales de l'hémoglobino-poièse étudiées à l'aide du fer
radio-actif.
C.R. Soc. Biol. 1953 147 782
- 108 - Dreyfus (J.C.) Schapira (G.)
Le fer.
Expansion édit. Paris 1958
- 109 - Dubach (R.) Moore (C.V.) Callender (S.)
Studies in iron transportation and metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 1955 45 599
- 110 - Eadie (G.S.) Brown (I.W.)
The potential life span and the ultimate survival of fresh red blood
cells in normal, healthy recipients as studied by simultaneous Cr 51
tagging and differential hemolysis.
J. Clin. Invest. 1955 34 629
- 111 - Ebaugh (F.G.) Emerson (C.P.) Ross (J.F.)
The use of radio-active chromium 51 as an erythrocyte tagging agent
for the determination of red cell survival in vivo.
J. Clin. Invest. 1953 32 1260
- 112 - Eisemann (G.) Dameshek (W.)
Splenectomy for " pure red cell " hypoplastic aregenerative anemia
associated with auto-immune hemolytic disease.
New Engl. J. Med. 1954 251 1044
- 113 - Elmlinger (P.J.) Huff (R.L.) Tobias (C.A.) Lawrence (J.H.)
Iron turnover abnormalities in patients having anemia. Serial blood
and in vivo tissue studies with Fe 59.
Acta Haemat. 1953 9 73
- 114 - Estren (S.) Suess (J.F.) Dameshek (W.)
Congenital hypoplastic anaemia associated with multiple develop-
mental defects.
Blood 1947 2 85
- 115 - Fanconi (G.)
Familiäre infantile perniciosartige Anämie.
Jahrb. f. Kinderheilk. 1927 117 257

- 116 - Ferrata (A.) Storti (E.)
Le malattie del sangue.
Soc. Edit. Libr. Edit. Milan 1948
- 117 - Filo (E.)
Anémies myélobytiques expérimentales.
Sang 1936 10 38
- 118 - Finch (C.A.) Coleman (D.H.)
Patterns of erythropoiesis in hemolytic anemia.
J. Clin. Invest. 1953 32 567
- 119 - Finch (C.A.) Coleman (D.H.) Motulsky (A.C.) Donohue (D.M.)
Reiff (R.H.)
Erythrokinetics in pernicious anemia.
Blood 1956 II 807
- 120 - Firzli (S.)
Anémies hypoplastiques de l'enfance.
Rev. Med. Moyen-Orient 1956 13 258
- 121 - Follette (J.H.) Shugarman (P.M.) Reynolds (J.) Valentine (W.N.)
Lawrence (J.S.)
Effect of chloramphenicol and other antibiotics on leucocyte
respiration.
Blood 1956 II 234
- 122 - Francis (R.C.) Moir (R.A.) Sift (P.N.)
The value of splenectomy in Fanconi's anaemia.
Arch. Dis. Child. 1955 30 439
- 123 - Frontali (G.) Stagnano (G.A.)
The life of red cells in mediterranean anamia.
III ° Cong. Int. Hémat. Cambridge 1952
- 124 - Gaffney (F.M.)
Experimental haemolytic anaemia with particular reference to the cor-
puscular haemoglobin concentration of the erythrocytes.
Brit. J. Haemat. 1957 3 311
- 125 - Garby (L.) Sjölin (S.)
Some observations on the distribution kinetics of radio-active
colloidal iron and ferric hydroxyde.
Acta Med. Scand. 1957 157 319

- 126 - Garby (L.) Sjölin (S.) Vahlquist (B.)
Chronics refractory anaemia with diäturbed haem metabolism.
Brit. J. Haemat. 1957 3 55
- 127 - Gasser (C.)
Akute Erythroblastopenie. 10 Fälle aplastischer Erythroblasten-krisen
mit Riesen proerythroblasten bei allergischtoxischen Zustandbildern.
Helv. Ped. Acta 1949 4 107
- 128 - Gasser (C.)
Erythroblastopenie aigüe dans les anémies hémolytiques.
Sang 1950 21 237
- 129 - Gasser (C.)
Die hämolytischen Syndromen in Kindersalter.
G. Thieme Edit. Stuttgart 1951
- 131 - Gasser (C.)
Pure red-cell Anaemia due to auto-antibodies. Immune type of aplastic
anaemia.
Sang 1955 26 6
- 132 - Gasser (C.)
Acute and chronic erythroblastopenias or pure red-cell aplastic anemias
in childhood.
Pediatric Hematology. Saunders Edit. 1957 p. 445
- 133 - Gatto (I.) Albeggiani (A.)
Panmielopatia costituzionale con malformazioni multiple.
Acta Gen. Med. Gemell. 1956 5 190
- 134 - Gatto (I.) Lojacono (F.)
Ulteriori ricerche sugli effectti a distenza della splenectomia nella
malattia di Cooley.
Pediatrics 1953 61 27
- 135 - Gennes (L. de) Marchal (G.)
La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndrômes agranulo-
cytaires.
Presse Med. 1954 62 965

- 136 - Giblett (E.R.) Coleman (D.H.) Pirzio-Biroli (G.) Donohue (D.M.)
Motulsky (A.G.) Finch (C.A.)
Erythrokinetics. Quantitative measurements of red-cell production and
destruction in normal subjects and patients with anemia.
Blood 1956 II 291
- 137 - Giblett (E.R.) Motulsky (A.C.) Cassard (F.) Houghton (B.) Finch (C.A.)
Studies on the pathogenesis of splenic anemia.
Blood 1956 II 1118
- 138 - Giblett (E.R.) Varela (J.E.) Finch (C.A.)
Damage of the bone marrow due to Rh antibody.
Pediatrics 1956 17 37
- 139 - Gibson (J.G.) Weiss (S.) Evans (R.D.) Peacock (W.C.) Irvine (J.W.)
Good (W.M.) Kip (A.F.)
The measurement of the circulating red cell volume by means of two
radioactive isotope of iron.
J. Clin. Invest. 1946 25 616
- 140 - Gleiss (J.) Greiner (H.)
Beitrag zur ^{Frage} des Lebensdauer transfundierter und kurzfristig konzervierte
Erythrocyten bei einem Fall von isoliert aplastischer Anämie vom Typ
Diamond-Blackfan.
Monatschr. Kinderh. 1951 99 382
- 141 - Goudemand (M.)
Accidents sanguins provoqués par les antibiotiques .
Sang 1953 24 552
- 142 - Gray (C.H.)
Etude de la synthèse des pigments biliaires au moyen des isotopes.
C.R. Congrès int. de la fonction biliaire. Vittel 1958 p. 189
- 143 - Gray (S.J.) Sterling (K.)
The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.
J. Clin. Invest. 1950 29 1260
- 144 - Grimes (A.J.) Hutt (M.S.R.)
Metabolism of Fe 59-Dextran complex in human subjects.
Brit. Med. J. 1957 2 1074

- 145 - Guglielmo (G. di) Ianuaccone (A.)
Inhibition of mitosis and regressive changes of erythroblasts in acute erythropathy caused by occupational benzene poisoning.
Acta Haemat. 1958 19 144
- 146 - Gurney (C.W.)
The dynamic equilibrium of erythropoiesis. Studies of its theoretical and clinical significance.
Proc. Inst. Med. Chicago 1958 22 58
- 147 - Haase (K.E.)
Beitrag zur aplastischen Krise der Erythropoiese bei konstitutionnel-
ler hämolitischer Anämie.
Zschr. f. Kinderh. 1954 75 443
- 148 - Hahn (P.F.) Bale (W.F.) Ross (J.F.) Hettig (R.A.) Whipple (G.H.)
Radio-iron in plasma does not exchange with hemoglobin iron in red cells.
Science 1940 92 131
- 149 - Halbertsma (K.)
Über angeborene aregenerative Anämie.
Ann. Paed. 1948 171 377
- 150 - Hall (C.E.) Nash (J.B.) Hall (C.)
Erythrocyte survival and blood volume in the rat by labeling the red cells with Cr 51.
Am. J. Phys. 1957 190 327
- 151 - Hamilton (H.E.) Sheets (R.F.) De Gowin (E.L.)
Studies with inagglutinable erythrocyte counts. Analysis of mechanism of Cooley's anemia.
J. Clin. Invest. 1950 29 74
- 152 - Hamilton (L.D.) Gubler (C.J.) Cartwright (G.E.) Wintrobe (M.M.)
Diurnal variation in the plasma iron level in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950 75 65
- 153 - Hargraves (M.H.) Mills (S.D.) Heck (F.J.)
Aplastic anaemia associated with the administration of chloramphenicol.
Proc. Staff Mayo Clin. 1952 27 282
- 154 - Harper (M.) Geikie (G.)
Congenital pure red cell anemia or erythrocytogenesis imperfecta.
Med. J. Austr. 1955 42 245

- 155 - Harris (I.M.) Mac Alister (J.M.) Prankerd (T.A.J.) Singh (W.M.)
Abnormal patterns of marrow.
Clin. Sc. 1957 16 633
- 156 - Harris (I.M.) Mac Alister (J.M.) Prankerd (T.A.J.)
Splenomegaly and the circulating red cells.
Brit. J. Haemat. 1958 4 97
- 157 - Harris (R.S.) Hordan (G.) Ancill (R.J.) Yoffey (J.M.)
A quantitative comparison of the nucleated cells in the right and left
humeral bone marrow of the guinea pig.
Blood 1954 9 374
- 158 - Heilmeyer (L.)
Blutfarbstoffwechselstudien.
Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1931 171 515
- 159 - Heilmeyer (L.) Begemann (H.)
Handbuch der innere Medizin.
Springer édit. Berlin 1951
- 160 - Heilmeyer (L.) Plötner (K.)
Das serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
G. Fischer édit. Iena 1937
- 162 - Hemmeler (G.)
Métabolisme du fer. Physiologie, pathologie, traitement.
Masson édit. Paris 1951
- 163 - Hennemann (H.H.) Falck (I.)
Über Kombinationen von aplatischen mit hämolytischen Syndromen.
Acta Haemat. 1957 18 219
- 164 - Hennessy (T.G.) Huff (R.L.)
Depression of tracer iron uptake curve in rat erythrocytes following
total body X irradiation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950 73 436
- 165 - Holboll (S.A.)
Om Fremstilling af Blodpraeparater til Bestemmelse af Reticulocyternes.
Antal. Ugesk. Laeger. 1929 1077
- 166 - Hollingsworth (J.W.)
Life span of fetal erythrocytes.
J. Lab. Clin. Med. 1955 45 469

- 167 - Hollingsworth (J.W.) Berend (J.A.) Silbert (D.R.) Finch (S.C.)
Leukocyte mobilization in normal, splenectomized and leukemic rats
after replacement transfusion.
J. Lab. Clin. Med. 1957 50 36
- 168 - Horne (J.L.) Lederer (J.) Kirkpatrick (H.J.R.) Leep (D.)
Familial crisis in congenital hemolytic disease.
Lancet 1945 2 33
- 169 - Horst (W.) Villanueva-Meyer (H.)
Ein neues Radioeisenumsatzstadium zur klinischen Diagnostik des Fe-
Stoffwechsels.
Strahlenth. 1957 102 398
- 170 - Horster (J.A.)
Phagozytose von Blutzellvorstufen im Knochenmark bei Agranulozytose
und ähnliche Erkrankungen.
Deuts. Med. Wschr. 1957 82 1786
- 171 - Hudson (G.)
Effect of hypoxia on Bone-marrow volume.
Brit. J. Haemat. 1958 4 239
- 172 - Huff (R.L.) Elmlinger (P.J.) Garcia (J.F.) Oda (J.M.)
Cockrell (M.C.) Lawrence (J.H.)
Ferro Kinetics in normal persons and in patients having various
erythropoietic disorders.
J. Clin. Invest. 1951 30 1512
- 173 - Huff (R.L.) Hennessy (T.G.) Austin (R.E.) Garcia (J.F.)
Roberts (B.M.) Lawrence (J.H.)
Plasma and red-cell iron turnover in normal subjects and in patients
having various hematopoietic disorders.
J. Clin. Invest. 1950 29 1041
- 174 - Huff (R.L.) Tobiss (C.A.) Lawrence (J.H.)
A test for red cell production.
Acta Haemat. 1952 7 129
- 175 - Hulse (E.V.)
Quantitative studies on the depletion of the erythropoietic cells
in the bone marrow of the irradiated rat.
Brit. J. Haemat. 1957 3 348

- 176 - Hyman (G.A.) Gellhorn (A.) Harvey (J.L.)
Studies on the anemia of disseminated malignant disease. Study of
the life span of the erythrocyte.
Blood 1956 9 618
- 177 - Hyman (G.A.) Harvey (J.L.)
The pathogenesis of anemia in patients with carcinoma.
Am. J. Med. 1955 19 350
- 178 - Itano (B.A.)
Qualitative and quantitative control of adult hemoglobin synthesis.
Am. J. Hum. Gen. 1953 5 34
- 179 - Jaffe (I.A.) Hyman (G.A.)
Hematologic toxicity after the use of desacetyl-methyl-colchicine
in the treatment of goutte arthritis.
New Engl. J. Med. 1957 257 157
- 180 - Jandl (J.H.)
The anemia of liver disease. Observation on its mechanism.
J. Clin. Invest. 1955 34 390
- 181 - Jandl (J.H.) Jones (A.R.) Castle (W.B.)
The destruction of red cells by antibodies in man.
J. Clin. Invest. 1957 36 1428
- 182 - Jandl (J.H.) Tomlinson (A.S.)
The destruction of red cells by antibodies in man. Pyrogenic,
leucocytic and dermal responses to hemolysis.
J. Clin. Invest. 1958 37 1202
- 183 - Jasinski (B.)
Phagozytose der Leukocyten durch Reticulumzellen des Knochenmarks
bei akuten Agranulozytosen.
VI^o Cong. Europ. Hémat. Copenhagen. 1957
- 184 - Jensen (K.B.)
Anaemia in Hodgkin's disease and chronic lymphatic leukaemia.
Dan. Med. Bull. 1957 4 150
- 185 - Jeune (M.) Revol (L.) Larbre (F.) Loaec (Y.)
La maladie de Blackfan-Diamond, anémie par érythrogénèse imparfaite
Pédiatrie 1954 9 461

- 186 - Johnson (P.C.) Hughes (W.L.) Bird (R.M.) Patrick (D.R.)
The diagnosis of hemolysis by a simplified Cr 51 determination.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1957 100 415
- 187 - Jones (N.C.H.) Szur (L.)
Determination of the sites of red-cell destruction using Cr 51
labelled cells.
Brit.J. Haemat. 1957 3 320
- 188 - Joseph (R.)
L'anémie de Blackfan-Diamond.
8^e journée d'études sur le nouveau-né. Paris 1957 p.17
- 189 - Josephs (H.W.)
Discussion de la communication de Diamond et Blackfan.
Am. J. Dis. Child. 1938 56 466
- 190 - Josephs (H.W.)
Absorption of iron as a problem in human physiology.
Blood 1958 13 1
- 191 - Kao (Y.E.) Chang (K.L.) Yuan (W.Y.)
Aplastic anemia in children. Report of a case and review of the
litterature.
Chen. Med. J. 1952 70 154
- 192 - Kaplan (E.) Zuelzer (W.W.)
Erythrocyte survival studies in childhood. Studies in mediterranean
anemia.
J. Lab. Clin. Med. 1950 36 511
- 193 - Kass (A.) Sundal (A.)
Anemia hyplostica congenita.
Acta Paed. 1953 42 265
- 194 - Kistner (S.A.) Stefanini (M.)
Studies on platelets. An experimental study of the development of
platelets antibodies.
J. Lab. Clin. Med. 1956 48 846
- 195- Knowlton (N.P.) Widner (W.R.)
The use of X rays to determine the mitotic and intermitotic time
of various mouse tissues.
Cancer Res. 1950 10 59

- 196 - Kohlbry (C.O.)
Congenital hypoplastic anemia.
J. Ped. 1941 19 662
- 197 - Krakoff (I.H.) Karnofsky (D.A.) Burchenal (J.H.)
Effects of large doses of chloramphenicol on human subjects.
New Engl. J. Med. 1955 253 7
- 198 - Kumar (S.)
Studies with anti-bone marrow serum.
Ind. Med. Res. J. 1956 44 71
- 199 - Lacassagne (A.) Lavedan (J.)
Les modifications histologiques du sang consécutives aux irradiations expérimentales.
Paris Méd. 1924 14 97
- 200 - Langot (D.)
Sur l'anémie hypoplastique du petit enfant.
Thèse Med. Paris 1951
- 201 - Lathja (L.C.) Suit (H.D.)
Uptake of radioactive iron by nucleated red cells in vitro.
Brit. J. Haemat. 1955 1 55
- 202 - Leikin (S.L.)
The aplastic crisis of sickle-cell disease.
A.M.A. J. Dis. Child. 1957 93 128
- 203 - Lelong (M.) Joseph (R.) Polonovski (C.) Desmonts (G.) Colin (J.)
L'anémie chronique avec arrêt de la maturation érythroblastique.
Arch. Pr. Ped. 1951 8 472
- 204 - Leprat (J.)
Les anémies d'origine endocrinienne.
Presse Méd. 1957 65 871
- 205 - Levin (W.C.) Perry (J.E.) Blocker (T.G.)
The fate of the chromium 51 label of autologous hemoglobin and plasma in rabbits.
Tex. Rep. Biol. Med. 1957 15 299
- 206 - Ley (A.B.) Mayer (K.)
The analysis of Cr 51 erythrocytes survival curves.
J. Clin. Invest. 1956 35 720

- 207 - Libby (R.L.) Hand (K.)
Differentiation of Fe 59 and Cr 51 in mixtures.
J. Lab. Clin. Med. 1956 48 289
- 208 - Linke (A.)
Klinische und experimentelle Beobachtungen über aplastische Krisen
der Erythropoiese bei hämolytischen Anämie.
Verh. Deuts. Ges. Inn. Med. 1952 58 724
- 209 - Loeb (V.) Moore (C.V.) Dubach (R.)
Physiologic evaluation and management of chronic bone marrow
failure.
Am. J. Med. 1953 15 499
- 210 - Loeffler (R.K.) Rappaport (D.A.) Collins (V.P.)
Radio-iron citrate as tracer to determine disappearance rate of
plasma iron in normal subjects.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955 88 441
- 211 - London (I.M.) Shemin (D.) West (R.) Rittenberg (D.)
Heme synthesis and red-cell dynamics in normal human and in sub-
jects with polycythemia vera, sickle-cell anemia and pernicious
anemia.
J. Biol. Chem. 1949 179 463
- 212 - London (I.M.) West (R.) Shemin (D.) Rittenberg (D.)
On the origin of the bile pigment in normal man.
J. Biol. Chem. 1950 184 351
- 213 - London (I.D.) West (R.) Shemin (D.) Rittenberg (D.)
Porphyrin formation and hemoglobin metabolism in congenital
porphyria.
J. Biol. Chem. 1950 184 365
- 214 - London (I.M.) West (R.)
The formation of bile pigment in pernicious anemia.
J. Biol. Chem. 1950 184 359
- 215 - Mac Cabe (M.E.) Lange (R.D.) Crosby (W.H.)
The coincidence of hemoglobin J and Fanconi's syndrom of hypoplas-
tic anemia with hypoplasia of the spleen in a young man.
Am. J. Med. 1957 23 329

- 216 - Mac Farland (W.) Dameshek (W.)
Biopsy of bone marrow with the Vim-Silverman needle.
J. Am. Med. Ass. 1958 166 1464
- 217 - Maisin (H.) Dunjic (A.) Maldague (P.)
Etude des phénomènes érythropoïétiques à l'aide du fer 59 chez
les rats irradiés dans diverses conditions expérimentales.
Symposium nat. sur les radio-isotopes Bruxelles 1955
- 218 - Maisin (H.) Dunjic (A.) Maldague (P.)
Quelques utilisations du fer 59 utilisé comme traceur en radio-
biologie.
Sem. Hop. Paris 1957 4 455
- 219 - Maisin (H.) Dunjic (A.) Maldague (P.) Sempoux (D.) Maisin (J.)
Etude, à l'aide du fer 59, de l'érythropoïèse des rats irradiés.
Nouvelles recherches.
C.R. Soc. Biol. 1956 150 1031
- 220 - Malassis (D.) Paoletti (C.) Guenot (A.) Boiron (M.) Tubiana
Etude in vitro de la synthèse héminique dans les érythroblastes
de la moelle osseuse.
Ann. Biol. Clin. 1957 15 1
- 221 - Mallarmé (J.)
Les débuts hématologiques des leucoses malignes.
Sang 1949 20 429
- 222 - Marcos (J.R.) Curbelo (N.)
Anemia aplastica en la infancia.
Arch. Ped. Uruguay 1957 28 73
" 1957 28 172
- 223 - Marcussen (P.V.)
The counting of reticulocytes, with special reference to the
accuracy of the method.
Folia Haemat. 1939 61 49
- 224 - Margolis (J.)
Aplastic crisis in congenital hemolytic crisis. Description
of three cases.
Med. J. Austr. 1953 2 100

- 225 - Marson (F.G.) Meynell (M.J.) Tabbush (H.)
Familial crisis in acholuric jaundice.
Brit. Med. J. 1950 2 760
- 226 - Martoni (L.) Palesi (S.)
Un caso di anemia tipo Blackfan-Diamond.
Clin. Ped. 1952 34 753
- 227 - Meeus-Bith (L.) Boiron (M.) Paoletti (C.) Christol (D.)
Tubiana (M.) Bousser (J.)
Contribution à l'étude physio-pathologique des splénomégalies
myéloïdes.
Rev. Hémat. 1957 12 445
- 228 - Meeus-Bith (L.) Coste (J.) Paoletti (C.) Boiron (M.)
Sur l'utilisation du chrome radioactif en vue d'une appréciation
quantitative de l'érythropoïèse.
C.R. Acad. Sc. 1957 245 2420
- 229 - Meeus-Bith (L.) Najean (Y.)
Calcul de la durée de vie des hématies par la méthode de marquage
au chrome radio-actif.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958 3 795
- 230 - Messerschmitt (J.)
La mastocytose médullaire dans les hémorragies répétées.
Sang 1955 26 252
- 231 - Mitchell (T.G.) Spencer (R.P.) King (E.R.)
The use of radio-isotopes in diagnostic hematologic procedures.
Simultaneous Cr 51 and Fe 59 studies.
Am. J. Clin. Path. 1957 28 461
- 232 - Miyake (M.)
Etude anatomique de l'anémie aplastique observée au Japon.
Sem. Hop. Paris 1954 30 3098
- 233 - Moeschlin (S.)
Immuno-leucopénies et immuno-agranulocytoses.
Rev. Hémat. 1953 8 249
- 234 - Moeschlin (S.) Meyer (H.) Israëls (L.G.) Tarr-Gloar (E.)
Experimental agranulocytosis. Its production through leucocyte
agglutination by anti-leucocytic serum.
Acta Haemat. 1954 11 73

- 235 - Mollison (P.L.) Veal (N.)
The use of the isotope Cr 51 as a label for red-cells.
Brit. J. Haemat. 1955 1 62
- 236 - Moore (C.V.)
The concept of relative bone marrow failure.
Am. J. Med. 1957 23 1
- 237 - Najean (Y.) Boiron (M.)
Utilisation de fer radioactif pour le calcul de l'érythropoïèse.
Désaccord des résultats fournis par cette technique avec les données classiques du métabolisme du fer.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. sous presse.
- 238 - Najean (Y.) Meeus-Bith (L.) Grémy (F.)
Appréciation quantitative de l'érythropoïèse à partir de la détermination de la durée de survie des hématies auto-transfusées marquées au chrome radio-actif.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958 3 1011
- 239 - Necheles (T.F.) Weinstein (I.W.) Leroy (G.V.)
Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells.
J. Lab. Clin. Med. 1953 42 359
- 240 - Nettleship (A.)
Bone marrow changes produced by specific antibodies.
Am. J. Path. 1942 18 689
- 241 - Nicola (P. de) Rosti (P.) Zangaglia (O.)
Sur la spécificité des anti-corps anti-plaquettaires.
Sang 1956 27 700
- 242 - Nizet (A.)
Recherches sur la physio-pathologie des hématies.
Acta Med. Scand. 1946 124 590
- 243 - Nizet (A.) Robscheit-Robbins (F.S.)
Reticulocyte ripening in experimental anemia and hypoproteinemia.
Blood 1950 5 648
- 244 - Nordensen (N.)
Functional problems of hematopoïesis.
Acta Med. Scand. 1951 139 379

- 245 - Osgood (E.E.)
Number and distribution of human hemic cells.
Blood 1954 9 1140
- 246 - Osgood (E.E.)
Development and growth of hematopoietic tissues.
Pediatrics 1955 15 733
- 247 - Owren (P.A.)
Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the hemolytic crisis.
Blood 1948 3 231
- 248 - Palmen (K.) Vahlquist (B.)
Stationary hypoplastic anaemia.
Acta Haemat. 1950 4 273
- 249 - Paoletti (C.)
Mesure par le chrome radio-actif de la durée de vie de lapins normaux et de lapins intoxiqués par le benzène.
Bul. Soc. Pharm. Bordeaux 1955 94 37
- 250 - Paoletti (C.)
Les rapports du fer plasmatique et de la synthèse de l'hémoglobine étudiés au moyen du fer radio-actif.
Thèse Sc. Paris 1958
- 251 - Palmer (J.G.) Eichwald (E.J.) Cartwright (G.E.) Wintrobe (M.M.)
The experimental production of splenomegaly, anemia and leukopenia in albino rats.
Blood 1953 8 72
- 252 - Patt (H.M.)
A consideration of myeloid-erythroid balance in man.
Blood 1957 12 777
- 253 - Pearson (H.A.) Cone (T.E.)
Congenital hypoplastic anemia.
Pediatrics 1957 19 192
- 254 - Pelnard-Considère (M.) Sarrazin (A.) Canivet (J.) Fallot (P.)
Etude par le chrome radio-actif de la durée de vie des hématies chez les malades atteints de cirrhose éthylique avec anémie.
Path. Biol. 1958 34 551

- 255 - Piliero (S.J.) Medici (P.T.) Pansky (B.) Lohby (L.) Gordon (A.S.)
Erythropoietic stimulating extracts from anemic human subjects.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 93 302
- 256 - Pirzio-Biroli (G.) Bothwell (T.H.) Finch (C.A.)
Iron absorption. The absorption of radio-iron administered with a
standard meal.
J. Lab. Clin. Med. 1958 51 37
- 257 - Plum (R.)
La maturation des réticulocytes.
Sang 1948 19 540
- 258 - Pollycove (M.) Mortimer (R.)
The quantitative determination of individual hemoglobin formation
and iron kinetics in human subjects.
Clin. Res. Proc. 1956 4 51
- 259 - Potter (E.L.)
Rh. Its relation to congenital hemolytic disease and to inter-
group transfusion reactions.
Year Book Publish. Chicago 1947
- 260 - Ranney (H.M.)
in Polycythemia. Editorial.
Am. J. Med. 1958 24 138
- 261 - Read (R.C.) Wilson (G.W.) Gardner (F.H.)
The use of radioactive sodium chromate to evaluate the life span
of the red blood cells in health and certain hematologic disorders.
Am. J. Med. Sc. 1954 228 40
- 262 - Reinhard (E.H.) Loeb (V.)
Dysplenism secondary to chronic leukemia or malignant lymphoma.
J. Am. Med. Ass. 1955 158 629
- 263 - Revol (L.) Jeune (M.) Duhoux (P.)
Le myelogramme dans les anémies hypoplastiques de Blackfan-Diamond.
Sang 1956 27 572
- 264 - Richet (G.) Alagille (D.) Fournier (E.)
L'érythroblastopénie aiguë de l'anurie.
Presse Med. 1954 62 50

- 265 - Richmond (J.E.) Altman (K.I.) Salomon (K.)
The relation of oxygen uptake to hemoglobin synthesis.
Science 1951 113 404
- 266 - Riley (V.) Hanlon (E.)
Chromatographic studies on the migration of whole blood from
polycythemia and leukemia patients.
Nucleonics 1957 367
- 267 - Robson (T.) Sweeney (J.P.)
Chronic hypoplastic anemia arising in infancy.
Arch. Dis. Child. 1948 23 294
- 268 - Rohr (K.)
Dan menschliche Knochenmark.
G. Thieme édit. Stuttgart 1949
- 269 - Rohr (K.)
Familial panmyelophthisis, Fanconi syndrom in adults.
Blood 1949 3 130
- 270 - Rohr (K.)
Zur Pathogenese der Erythroblastischen Markinsuffizienz.
Verh. Deuts. Ges. Inn. Med. 1952
- 271 - Ross (J.F.)
Radioactive tracers in hematologic investigation.
VI^o Cong. Int. Hemat. Boston 1956
- 272 - Ross (J.F.) Crockett (C.J.) Emerson (C.P.)
The mechanism of anemia in leukemia and malignant lymphoma.
J. Clin. Invest. 1951 30 668
- 273 - Rotschild (M.L.) Cösi (L.) Myers (L.S.)
Effect of gamma-radiation on ferri-protoporphyrin.
Nature 1958 182 316
- 274 - Sacchetti (C.) Diana (F.)
Comportement de la moelle osseuse humaine normale dans le plasma ou
le sérum de malades atteints d'affections immuno-hématologiques.
Sang 1955 26 822
- 275 - Sacchetti (C.) Rossi (V.) Diana (F.)
Damage of the erythroblastic activities by acquired haemolytic anemia
sera.
VI^o Cong. Europ. Hémat. Copenhagen 1957

276 - Sacchetti (C.) Salvidio (E.)

The biological activities of bone-marrow granulopoiesis in experimental leucopenias.

Acta Haemat. 1957 17 210

277 - Sakol (M.J.)

Red cell aplasia.

Arch. Int. Med. 1954 94 481

278 - Salera (V.) Tamburino (G.)

Il metabolismo del ferro nei suoi rapporti con la eritropoiesi fisiologica. La riserva marziale.

Hematologica 1957 42 1359

279 - Samaille (J.)

Les anticorps anti-hémolytiques décelés par la réaction directe de Coombs au cours des anémies expérimentales par injection d'hétéro et d'iso-sérums.

V° Cong. Int. Hémat. Paris 1954

280 - Samaille (J.) Jones (A.R.)

Protective mechanisms in experimental hemolytic anemia induced by hetero-immun sera.

IV° Cong. Europ. Hémat. 1953

281 - Samaille (J.) Ropartz (C.) Eyquem (A.)

Amémie expérimentale hémolytique par hétéro-immun sérums chez le chien.

Ann. Inst. Pasteur 1953 85 48

282 - Samaille (J.) Ropartz (C.) Eyquem (A.) Goudemand (M.)

Anémies expérimentales du chien par hétéro-immunsérums. Etude hématologique et immunologique. Action de l'exsanguino-transfusion.

Ann. Inst. Pasteur 1953 5 139

283 - Sandkuhler (S.)

Über quantitative Untersuchungen von Knochenmark austrichen.

Schw. Med. Wschr. 1955 85 943

284 - Sandkuhler (S.) Gross (E.)

Normal bone marrow total cell and differential values by quantitative analysis of particle smears.

Blood 1956 11 856

- 285 - Schapira (G.) Dreyfus (J.C.) Kruh (J.)
Physiopathologie de l'Hémoglobine et du globule rouge étudiée
à l'aide du fer radio-actif.
Sang 1953 24 142
- 286 - Schapira (G.) Tubiana (M.) Dreyfus (J.C.) Kruh (J.) Boiron (M.)
Bernard (J.)
Recherches sur l'anémie des leucoses aiguës. Matabolisme du fer
dans la leucose aiguë étudié à l'aide du fer 59.
Rev. Hémat. 1954 9 3
- 287 - Schloesser (L.L.) Korst (D.R.) Clatanofi (D.V.) Schilling (R.E.)
Radioactivity over the spleen and liver following the transfusion
of Cr-51 labelled erythrocytes in hemolytic anemia.
J. Clin. Invest. 1957 36 1470
- 288 - Seip (M.)
Reticulocyte studies.
Acta Med. Scand. 1953 146 suppl. 146
- 289 - Seip (M.)
Aplastic crisis in a case of immune hemolytic anaemia.
Acta Med. Scand. 1955 - 153 137
- 290 - Sharney (L.) Schwartz (L.) Wassermann (L.R.) Port (S.) Leavitt (D.)
Pool systems in iron metabolism ; with special reference to poly-
cythemia vera.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955 87 489
- 291 - Shaw (R.G.) Mac Lean (J.A.)
Chloramphenicol and aplastic anemia.
Med. J. Austral. 1957 1 352
- 292 - Shih Yuan Tsai Levin (W.C.)
Chronic erythrocytic hypoplasia in adults.
Am. J. Med. 1957 22 322
- 293 - Singer (K.) Motulski (A.G.) Wile (S.A.)
Aplastic crisis in sickle-cell anemia. Study of its mechanism
and its relationship to other types of hemolytic crises.
J. Lab. Clin. Med. 1950 35 721

- 294 - Smith (C.H.)
Chronic congenital aregenerative anemia associated with iso-immunisation by the blood group factor A.
Blood 1949 4 697
- 295 - Smith (C.H.)
Hypoplastic and aplastic anemias of infancy and childhood ; with a consideration of non -hemolytic anemia of the newborn.
J. Pediatr. 1953 43 457
- 296 - Smith (C.H.) Schulman (I.) Ando (R.E.) Stern (G.)
Studies in mediterranean (Cooley's) anemia.
Blood 1955 10 582
- 297 - Smith (C.H.) Toha (J.)
Survival of mouse-grown erythrocytes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958 98 125
- 298 - Smith (R.M.) Joslyn (D.A.) Gruhzt (O.M.) Mac Lean (W.I.)
Penner (M.) Ehrlich (J.)
Cloromycetin. Biological studies.
J. Bact. 1948 55 425
- 299 - Sohler (W.D.)
Hemolytic anemia, a host response to malignancy.
Cancer Res. 1957 17 767
- 300 - Strumia (M.M.) Taylor (L.) Sample (A.B.) Cowdell (L.S.)
Dugan (A.)
Use and limitations of survival studies of erythrocytes and cord blood.
Science 1957 126 650
- 301 - Sturgeon (P.)
Volumetric and microscopic pattern of bone marrow of children in normal infants and children.
Pediatrics 1951 7 642
- 302 - Sturgeon (P.)
Fatal aplastic anemia in children following chloramphenicol therapy.
J. Am. Med. Ass. 1952 149 918

- 303 -- Sturgeon (P.) Finch (C.A.)
Erythrokinetics in Cooley's anemia.
Blood 1957 12 64
- 304 -- Suderman (H.J.) White (F.D.) Israels (L.G.)
Elution of chromium 51 from labeled hemoglobins of human adult
and cord blood.
Science 1957 126 650
- 305 -- Suit (H.D.)
A technique for estimating the bone marrow cellularity in vivo
using Fe 59.
J. Clin. Path. 1957 10 267
- 306 -- Suit (D.H.) Lathja (L.G.) Oliver (R.) Ellis (F.)
Studies on the Fe-59 uptake by normoblasts and the failure of
X-irradiation to affect uptake.
Brit. J. Haemat. 1957 3 165
- 307 -- Sundal (A.)
Anemia hypoplastica congenita treated with cortisone.
Acta Paed. 1956 45 456
- 308 -- Tada (K.) Kudo (T.) Nakagawa (I.) Kayaba (E.) Sekii (C.)
Igarashi (T.) Ebisu (S.)
Anémie congénitale hypoplastique.
Arch. Fr. Ped. 1958 15 183
- 309 -- Thompson (W.P.) Richter (M.N.) Edsall (K.S.)
An analysis of so-called aplastic anemia.
Am. J. Med. Sc. 1934 187 77
- 310 -- Thorup (O.A.) Stroli (W.E.) Leavell (B.S.)
The rate of removal of iron from culture medium by human bone
marrow suspension.
J. Lab. Clin. Med. 1958 52 266
- 311 -- Trachtenberg (F.)
Retikulozytenstudien.
Folia Haemat. 1932 46 1

- 312 - Turnbull (A.) Hope (A.) Verel (D.)
The effect of changes in red cell and plasma volumes on the
estimation of red cell survival.
Clin. Sc. 1957 16 389
- 313 - Undritz (E.)
Diskussions Bemerkung zu Gasser.
Schw. Med. Wschr. 1949 79 840
- 314 - Verger Léger
Anémie hypoplastique de la première enfance.
Sté Péd. Bordeaux Séance du 11/6/1952
- 315 - Verloop (M.C.)
Anemia in systemic diseases.
Rev. Belge Path. Exp. 1955 24 473
- 316 - Wagner (K.)
Untersuchungen über den Einfluss von Erythrocyten-antikörpern auf die Erythropoiese.
V° Cong. Europ. Hémat. 1956 p. 593
- 317 - Waitz (R.) Mayer (G.) Mayer (S.)
La moelle osseuse dans les lymphomes subleucémiques.
Rev. Belge Path. Med. Exp. 1955 24 395
- 318 - Waitz (R.) Mayer (G.) Mayer (S.)
La moelle osseuse dans les pancytopenies cryptogénétiques sans splénomégalie.
Sang 1958 29 126
- 319 - Wallerstein (R.O.) Pollycove (M.)
Bone marrow hemosiderin and ferro-kinetics patterns in anemia.
Pernicious anemia.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1958 101 418
- 320 - Wasserman (L.R.) Rashkoff (I.A.) Leavitt (D.) Mayer (J.) Port (S.)
The rate of removal of radioactive iron from the plasma, an index of erythropoiesis.
J. Clin. Invest. 1952 31 32
- 321 - Weicker (H.)
Die Morphogenese der Anamien als Ergebnis der metrisch-kombinatorischen Analyse der Erythroblasten.
Aerz. Wschr. 1954 9 1017

- 322 - Weicker (H.)
Entstehung, Erkennung und Behandlung der Anämien des Kindes.
Monatschr. f. Kinderh. 1957 105 281
- 323 - Weinstein (I.M.) Beutler (E.)
The use of Cr 51 and Fe 59 in a combined procedure to study erythrocyte production and destruction in normal human subjects and in patients with hemolytic or aplastic anemia.
J. Lab. Clin. Med. 1955 45 616
- 324 - Weinstein (I.M.) Leroy (G.V.)
Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells.
J. Lab. Clin. Med. 1955 42 368
- 325 - Weinstein (I.M.) Spurling (C.L.) Klein (H.) Necheles (T.F.)
Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells. The abnormal hemoglobin syndroms.
Blood 1954 11 1155
- 326 - Wetherley-Mein (G.) Epstein (I.S.) Foster (W.D.) Grimes (A.J.)
Mechanisms of anaemia in leukaemia.
Brit. J. Haemat. 1958 4 281
- 327 - Wetherley-Mein (G.) Hutt (S.R.) Langmead (W.A.) Hill (M.J.)
Radioactive iron studies in routine haematologic practice.
Brit. Med. J. 1956 1 1445
- 328 - Whitby (L.E.H.) Britton (C.J.C.)
Disorders of the blood.
Churchill édit. Londres 1950
- 329 - Widow (W.)
Verschiedene Reaktionsformen bei der myeloischen Insuffizienz.
Fol. Haemat. 1956 74 347
- 330 - Williams (G.T.)
Tissue mast-cells in human bone marrow.
Am. J. Clin. Path. 1952 22 1039
- 331 - Wintrobe (M.M.)
Clinical Haematology.
Lea et Fibiger édit. Philadelphie 1956

- 332 - Wolff (J.A.)
Anemias caused by infections and toxins, idiopathic aplastic
anemia and anemia caused by renal disease.
in Pediatrics Clinics of North America p. 469
Saunders édit. Philadelphie 1957
- 333 - Yoffey (J.M.)
The mobilization and turnover times of cell populations in blood
and blood-forming tissue.
J. Histochem. Cytochem. 1956 4 516
- 334 - Yoffey (J.M.) Ancill (R.J.) Holt (J.A.G.) Owen-Smith (B.) Herdan (G.)
A quantitative study of the effect of compound E, compound F and
compound A upon the bone marrow of the guinea pig.
J. Anat. Lond. 1954 88 115
- 335 - Young (L.E.) Lawrence (J.S.)
Maturation and destruction of transfused human reticulocytes.
Reticulocyte experiments for the measurements of hemoglobin
metabolism.
J. Clin. Invest. 1945 24 554
- 336 - Zangaglia (O.) Rosti (P.)
Sulle agglutinine eritrocitarie presenti nei sieri immuni anti-
piastrine di cavia.
Haematologica 1955 39 1
- 337 - Zuelzer (W.W.) Smith (C.H.) Sturgeon (P.) Dameshek (W.)
Hypoplastic anaemia of childhood.
Blood 1957 12 303
-

S O M M A I R E

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	
ETUDE EXPERIMENTALE	
- Buts de l'étude expérimentale et méthodes utilisées.	1
- Etude expérimentale de l'aspect immunologique de l'insuffisance médullaire.	3
= Recherche d'une immunisation spécifique anti-érythroblastique.	3
= Recherche d'une action anti-érythroblastique d'un sérum anti-érythrocytaire.	9
- Etude de la réaction médullaire à une anémie importante.	16
= Importance et vitesse d'apparition de l'hyperplasie compensatrice selon l'intensité de l'anémie.	16
= Tentative de reproduction d'une insuffisance médullaire par épuisement. Réaction hyperplasique de la moelle à des anémies intenses répétées.	18
- Conclusion.	24

METHODES CLINIQUES D' APPRECIATION QUANTITATIVE
DE L' ERYTHROPOIESE.

25

- Appréciation de l'érythropoïèse d'après le taux de la réticulocytose. Mise en évidence de la destruction précoce d'une fraction des réticulocytes. Incidence de ce phénomène sur la valeur du "coefficient de régénération:" . 28
 - Etude quantitative de l'érythropoïèse à partir des données histologiques et anatomiques obtenues au sujet de la moelle. 33
 - Etude quantitative de l'érythropoïèse à partir de la détermination de la durée de survie des hématies marquées au chrome radio-actif. 37
 - Utilisation du fer radio-actif pour l'étude de l'érythropoïèse. Hypothèse d'un pool labile extra-plasmatique du fer. Etude mathématique. 45
-

ETUDE DE QUELQUES CAS CLINIQUES D' INSUFFISANCE
ABSOLUE OU RELATIVE DE L' ERYTHROPOIESE.

63

- Le concept d'insuffisance médullaire absolue et
d'insuffisance médullaire relative. 65
- L'insuffisance médullaire pure des myélo-pénies
dues aux radiations et aux produits toxiques
radio-mimétiques. 68
- L'insuffisance médullaire relative des cancers
épithéliaux et des maladies malignes hématopoïé-
tiques. 72
- L'insuffisance médullaire au cours des anémies
hémolytiques. 77
 - = Insuffisance médullaire absolue. 77
 - = Insuffisance médullaire relative. 82
- L'insuffisance médullaire des affections congéni-
tales et génotypiques de la moelle. 91
 - = Maladie de Blackfan-Diamond. 91
 - = Maladie de Fanconi. 99
- L'insuffisance médullaire de la pancytopénie
idiopathique chronique. 105

CONCLUSION. 117

BIBLIOGRAPHIE. 120

SOMMAIRE. 155
